Universidade de São Paulo
Faculdade de Odontologia de Bauru

MILTON SANTAMARIA JÚNIOR

**BIOLOGIA DA MOVIMENTAÇÃO DENTÁRIA INDUZIDA
E DAS REABSORÇÕES RADICULARES ASSOCIADAS**
Influência do Gênero e dos Bisfosfonatos

Bauru
2009

BIOLOGIA DA MOVIMENTAÇÃO DENTÁRIA INDUZIDA E DAS REABSORÇÕES RADICULARES ASSOCIADAS

Influência do Gênero e dos Bisfosfonatos

MILTON SANTAMARIA JÚNIOR

Tese de doutorado apresentada à Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Odontologia.

Área de Concentração: Patologia Bucal

Orientador: Prof. Dr. Alberto Consolaro

Bauru
2009

Ficha Técnica:

Milton Santamaria Júnior: concepção, execução, texto, formatação.

Alberto Consolaro: concepção, texto, orientação, fotomicrografia e revisão final.

Maria Fernanda Martins-Ortiz Consolaro: concepção, execução experimental, co-orientação.

Ana Carolina Cuzzuol Fracalossi: execução experimental e laboratorial.

Vanessa Bernardini Maldonado: execução experimental e laboratorial.

Maria Cristina Felipe Carrara e Valdir João Afonso: apoio técnico-administrativo.

Fátima Aparecida Silveira: apoio técnico-laboratorial.

José Roberto Pereira Lauris: análise estatística.

Clic foto & vídeo: serviços de cópias e encadernação.

Revisão ortográfica e vernacular: Eleni Destro.

Santamaria Jr., Milton

Sa59b Biologia da movimentação dentária induzida e das reabsorções radiculares associadas: Influência do gênero e dos bisfosfonatos / Milton Santamaria Jr. -- Bauru, 2008 p.117

Tese. (Doutorado) - - Faculdade de Odontologia de Bauru. USP.
Orientador: Prof. Dr. Alberto Consolaro

Autorizo, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, por processos fotocopiadores e outros meios eletrônicos.

Assinatura:
Bauru, 15 de abril de 2009.

Comitê de Ética da FOB-USP

Of. CEEPA - nº 02/2006

Data: 20 de outubro de 2006

A cópia do parecer de aprovação encontra-se no capítulo “Anexo”

DADOS CURRICULARES

Milton Santamaria Jr.

<i>25 de setembro de 1975</i>	<i>Nascimento em Piracicaba - SP</i>
<i>Filiação</i>	<i>Milton Santamaria e Waldelisa Maria de Andrade Pedrine Santamaria.</i>
<i>1995-1998</i>	<i>Graduação pela Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto - USP.</i>
<i>2000-2001</i>	<i>Residência em Ortodontia Preventiva pelo Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais - USP .</i>
<i>2002-2004</i>	<i>Mestrado em Odontologia, área de concentração em Ortodontia, pela Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ.</i>
<i>2005-2009</i>	<i>Doutorado em Odontologia, área de concentração em Patologia Bucal, pela Faculdade de Odontologia de Bauru - USP</i>

Tocando em Frente

Composição: Almir Sater e Renato Teixeira

Ando devagar porque já tive pressa
e levo esse sorriso, porque já chorei demais
Hoje me sinto mais forte, mais feliz quem sabe
eu só levo a certeza de que muito pouco eu sei, eu nada sei
Conhecer as manhas e as manhãs,
o sabor das massas e das maçãs,
é preciso amor pra poder pulsar,
é preciso paz pra poder sorrir,
é preciso a chuva para florir.
Penso que cumprir a vida seja simplesmente
compreender a marcha, e ir tocando em frente
como um velho boiadeiro levando a boiada,
eu vou tocando os dias pela longa estrada eu vou,
de estrada eu sou
Todo mundo ama um dia, todo mundo chora,
Um dia a gente chega, no outro vai embora
Cada um de nós compõe a sua história,
e cada ser em si, carrega o dom de ser capaz,
e ser feliz
Ando devagar porque já tive pressa
e levo esse sorriso porque já chorei demais
Cada um de nós compõe a sua história,
e cada ser em si carrega o dom de ser capaz,
e ser feliz.

***A vida é feita de decisões, erros
e acertos. Cabe a nós tirarmos de cada
decisão a experiência para nos
tornarmos seres humanos um pouco
melhores, a cada dia; isto é ser feliz!***

DEDICO

Ao meu *pai, Milton,*

À minha *mãe, Waldelisa,*

Aos meus *irmãos, Mauro e Matheus,*

Ao meu *amor, Aline.*

Vocês são a razão da minha vida.

Obrigado por me sentir amado e por me fazer amar!

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

À **Ana Carolina Cuzzuol Fracalossi**, mestre em Patologia Bucal pela Faculdade de Odontologia de Bauru da USP, pessoa competente e generosa, por permitir convivência tão rica e agradável. Aprendi muito com você e ainda ganhei uma amiga!

À **Vanessa Bernardini Maldonado**, mestranda em Odontopediatria pela Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto da USP, que me incentivou e participou ativamente das pesquisas desenvolvidas, me mostrou que nunca devemos nos acomodar e que nunca é tarde para recomeçar. Obrigado!

À **Prof^a. Dr^a. Maria Fernanda Martins-Ortiz Consolaro**, professora de Ortodontia da Universidade Sagrado Coração de Bauru, por compartilhar tanto conhecimento e me mostrar que em tudo que fizermos, é necessário dedicação e perseverança.

Feliz aquele que transfere o que sabe e aprende o que ensina.

(Cora Coralina)

AGRADECIMENTO AO MEU ORIENTADOR

Prof. Dr. Alberto Consolaro, perseguidor da perfeição e do saber. Quem ouve suas palavras não aprende apenas ciência, mas entende um pouco mais da vida. Quem recebe seus ensinamentos certamente será uma pessoa melhor! Prof. Alberto, Obrigado!

O professor medíocre descreve, o professor bom explica, o professor ótimo demonstra e o professor fora de série inspira. (William Arthur Ward)

*De tudo, ficam três coisas:
a certeza de que estamos sempre começando,
a certeza de que precisamos continuar,
a certeza de que seremos interrompidos antes de terminar.
Portanto, devemos fazer da interrupção,
um caminho novo;
da queda, um passo de dança;
do medo, uma escada;
do sonho, uma ponte;
da procura, um encontro.
(Fernando Pessoa)*

AGRADECIMENTOS

Aqui corro o risco de cometer alguma injustiça, por falha da minha memória, por isto de antemão quero agradecer a todos que de alguma forma me acompanharam e me ajudaram neste importante passo de minha vida.

Primeiramente a ***Deus***, agradeço por estar presente em todos os momentos da minha vida e ter me dado oportunidade de chegar até aqui.

Ao Prof. Dr. Luis Antônio de Assis Taveira, atual coordenador da área de concentração em Patologia Bucal do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Faculdade de Odontologia de Bauru da USP, pessoa de grande coração, obrigado pelos momentos de incentivo e de sabedoria.

Aos demais Professores Doutores da Disciplina de Patologia da Faculdade de Odontologia de Bauru da USP, ***Denise Tostes Oliveira e Vanessa Soares Lara*** pela amizade, dedicação e ensinamentos transmitidos durante o curso.

Ao Prof. Dr. Gerson Francisco de Assis e à Tânia Mary Cestari, do Departamento de Ciência Biológicas da Faculdade de Odontologia de Bauru da USP, que disponibilizaram as condições para análise histomorfométrica de nossos resultados, nos recebendo sempre com presteza e simpatia.

Ao Professor Omar Gabriel da Silva Filho e a toda equipe de Ortodontia do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da USP, por terem me mostrado como é gratificante usar nossos conhecimentos para tornar a vida dos nossos semelhantes um pouco melhor.

À Profª. Drª. Ana Maria Bolognese e a toda equipe do Programa de Pós-Graduação em Ortodontia da Faculdade de Odontologia da UFRJ, pelo exemplo de conduta, dedicação e ética profissional. Além de valores tão importantes ainda pude aprender meu ofício: a Ortodontia.

Aos **Professores Doutores Maria Bernadete Sasso Stuani, Mírian Aiko Nakane Matsumoto, Adílson Thomazinho, José Tarcísio Lima Ferreira** e a todos os professores de Ortodontia da Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto da USP, que me acolheram pela primeira vez, me incentivando nos caminhos da Ortodontia.

Aos **Professores Doutores Paulo Nelson Filho, Lea Assed Bezerra da Silva, Raquel Assed Bezerra da Silva, Sada Assed, Alexandra Mussolino de Queiroz, Aldevina Campos de Freitas, Maria Cristina Borsatto** e a todos os professores de Odontopediatria da Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto da USP, pelo constante incentivo na minha carreira acadêmica, meu muito obrigado.

Ao **Prof. Dr. Décio Rodrigues Martins**, pela dedicação e carinho na revisão dos meus textos; foi um privilégio ter um auxílio de uma pessoa tão importante para a Ortodontia.

Às minha turma de doutorado, **Gisele da Silva Dalben, Karen Zavarro Balassiano, Melaine de Almeida Lawall, Michele Conceição Pereira, Roberta Ramalho Esberard Brosco** e **Tiago Novais Pinheiro**, com vocês aprendi muito, cresci e ganhei novos irmãos, nunca esquecerei nossos momentos!

Aos alunos de mestrado e doutorado com quem também convivi, **Carlos Henrique Bettoni Cruz de Castro, Erick Nelo Pedreira, Érika Martins Pereira, Érika Sinara L. O. Raduan, Janaína Salomon Ghizoni, Marta Miyazawa, Rosário de Arruda M. Zedebski, Simone Eloiza S. Faustino, Suzana Luzia C. Figliolia, Patrícia Freitas** e **Sylvie Brener**, obrigado pela ajuda, companherismo e tão agradável convivência.

À **Daniela da Silva Feitosa**, doutoranda em Periodontia da Faculdade de Odontologia de Piracicaba da UNICAMP, pelo auxílio estatístico na análise de meus resultados e pela parceria em projetos de pesquisa desenvolvidos.

Ao **Dr. Gastão Moura**, colega de pós-graduação e professor dedicado, que me abriu as portas de seu curso e da clínica Perfil, me ensinando empreendedorismo e amor na profissão, obrigado pela amizade e confiança.

À **Profª. Drª. Leda Francischone**, pela excelente convivência e momentos de incentivo.

À **Profª. Drª. Patrícia Zambonato** Freitas, pelo auxílio na busca da bibliografia utilizada neste trabalho.

Ao **Prof. Dr. Laurindo Zanco Furquim**, pelo exemplo de idealismo e trabalho em prol da Odontologia e da Ortodontia.

Ao **Dr. Paulo Roberto Nicolino**, cirurgião-dentista, pela confiança e apoio profissional.

Aos funcionários da Patologia da Faculdade de Odontologia de Bauru da USP, **Maria Cristina Felipe Carrara, Valdir João Afonso, Fátima Aparecida Silveira e Rodrigo Alves de Moraes** pelo constante apoio, incentivo e amizade nesta difícil e muitas vezes solitária caminhada.

A toda equipe da biblioteca e do biotério, em especial aos funcionários **Luiz Carlos da Silva e Erasmo Gonçalves da Silva**, da Faculdade de Odontologia de Bauru da USP, pelo auxílio na busca constante do conhecimento, sem esta ajuda este trabalho não seria concluído.

Consigo me manter fazendo com amor, com dedicação e com prazer.

***Todos os dias eu chego para treinar e me esforço não para ganhar,
mas para rever meus amigos.***

(Clodoaldo Silva)

AGRADECIMENTOS INSTITUCIONAIS

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo apoio ao programa de pós-graduação e pela bolsa de estudo concedida.

À Comissão de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo.

Ao Departamento de Estomatologia, área de Patologia, da Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo.

À Biblioteca da Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo.

Ao Departamento de Clínica Infantil, Odontologia Preventiva e Ortodontia da Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Ao Setor de Genética e de Ortodontia do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo.

Ao Departamento de Ortodontia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

SUMÁRIO

RESUMO.....	xiii
ABSTRACT.....	xiv
1 INTRODUÇÃO	01
2 PROPOSIÇÃO	03
3 CAPÍTULO I	05
4 CAPÍTULO II	33
5 CAPÍTULO III	59
6 CAPÍTULO IV	75
7 DISCUSSÃO GERAL.....	97
8 CONCLUSÕES	101
9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	103
ANEXO	117

BIOLOGIA DA MOVIMENTAÇÃO DENTÁRIA INDUZIDA E DAS REABSORÇÕES RADICULARES ASSOCIADAS

Influência do Gênero e dos Bisfosfonatos

RESUMO

O presente trabalho discutiu os mecanismos biológicos envolvidos na movimentação dentária induzida e as possíveis consequências deste procedimento, essencial para o tratamento ortodôntico. O estudo do movimento dentário induzido em animais tem como objetivo compreender as reações dos tecidos envolvidos e analisar as variáveis que podem interferir na mecânica ortodôntica aplicada. Assim, pode-se prevenir o efeito mais indesejado de um tratamento ortodôntico: a reabsorção dentária associada.

Histomorfometricamente analisou-se a influência do gênero na movimentação dentária em ratos da linhagem *Wistar*, nos períodos de 3, 5, 7 e 9 dias de movimentação, quando se concluiu que não houve diferença estatisticamente significativa na frequência e nas dimensões das reabsorções radiculares entre os gêneros nos diferentes períodos experimentais analisados ($p \leq 0,05$).

Fatores externos também podem influenciar nas reações teciduais frente à movimentação dentária induzida e na ocorrência das reabsorções radiculares. Desta forma, o estudo também analisou o efeito dos bisfosfonatos, o alendronato, na densidade óssea, já que os bisfosfonatos são reconhecidamente potentes inibidores da reabsorção óssea. Também em ratos *Wistar* e utilizando histomorfometria determinou-se a densidade óssea alveolar maxilar em cortes transversais na região entre as raízes do primeiro molar murino. Os resultados revelaram que não houve diferença estatisticamente significativa na densidade óssea alveolar entre os animais que receberam alendronato e o grupo controle ($p=0,3754$). De acordo com a metodologia utilizada, pôde-se concluir que o bisfosfonato do tipo alendronato não altera morfológicamente a qualidade óssea alveolar, mantendo as características estruturais e mecânicas do tecido em animais saudáveis.

Fatores como o gênero e o uso de bisfosfonatos do tipo alendronato não influenciam de forma decisiva os fenômenos biológicos da movimentação dentária. Este fato pôde ser exemplificado em um relato de caso clínico de um paciente do gênero feminino e que fez uso de alendronato. Os tratamentos ortodôntico e reabilitador foram executados sem qualquer complicação, após minucioso procedimento de anamnese, diagnóstico e plano de tratamento, podendo ser assim restabelecida a condição estética e funcional ideal para o paciente.

Palavras-chave: Movimentação dentária induzida, gênero, densidade óssea, bisfosfonatos, alendronato.

BIOLOGY OF INDUCED TOOTH MOVEMENT AND ASSOCIATED ROOT RESORPTION

The influence of the gender and bisphosphonates

ABSTRACT

The work talked over the biologic mechanisms involved on induced tooth movement and the possible consequences, essential in orthodontic treatment. The tooth movement research in animals has the objective to understand the reactions of the involved tissues and analyze the variables that can interfere in the orthodontic treatment. Thus, we can avoid undesirable effects of the orthodontic treatment such as the external root resorption.

The influence of the gender on tooth movement in Wistar rats was quantified by histomorphometry, at the periods of 3, 5, 7 and 9 days of tooth movement. There was no statistically significant difference in the frequency and in the dimensions of root resorptions between the genders in the analyzed periods ($p \leq 0.05$).

External factors such as the use of biphosphonate, also may have some influence on the tissue reactions when induced tooth movement is applied and also on the occurrence of root resorption. Therefore, the study also aimed to evaluate the influence of the bisphosphonates (alendronate) on bone density, since the bisphosphonates are recognized as a potent inhibitor of bone resorption. Wistar rats were used to determine histomorphometricly the maxillary bone density. For this, transverse sections in the region between the roots of the first rat up molar were taken. The results showed no statistically significant difference when alveolar bone density was evaluated between the alendronate and the control group ($p=0.3754$). It can be concluded that the alendronate may not change alveolar bone density, probably keeping the structural and mechanic properties of the tissue in healthy rats.

Within the limits of the present study, it can be concluded that gender and the use of alendronate may not influence the tissue reactions when induced tooth movement is applied. This fact could be exemplified in a clinical case of a female patient who used alendronate. The orthodontic and rehabilitation treatments have been carried out without any complication. A careful medical history, diagnosis, and treatment plan were essential and thus, the aesthetic and functional condition could be reestablished for the patient.

Keywords: Induced tooth movement, gender, bone density, bisphosphonates, alendronate.

INTRODUÇÃO

INTRODUÇÃO

“A intensa e incessante atividade dos osteoblastos e osteoclastos permite aos homens a proeza de escalar montanhas e de correr maratonas” (KIBERSTIS, SMITH e NORMAN, 2000). Pode-se acrescentar indubitavelmente: permite aos ortodontistas realizar o tratamento ortodôntico (MASELLA e MEISTER, 2006).

A complexidade e a organização da vida podem ser exemplificadas nos eventos biológicos que ocorrem no movimento dentário induzido. A ciência está triando os caminhos bioquímicos e moleculares que acontecem dentro de cada célula do ligamento periodontal, palco das ações que tornam o movimento dentário viável e tão comum na prática diária.

As ciências procuram explicar de forma objetiva e clara como o movimento dentário acontece e quais fatores internos e externos realmente podem interferir na biologia da remodelação óssea envolvida no movimento dentário.

A remodelação óssea promove um a três milhões de pontos de reabsorção com unidades osteorremodeladoras ativas. Nestes pontos, alternam-se momentos de reabsorção com outros de neoformação óssea, promovendo a renovação do esqueleto em um espaço de tempo que varia de dois a dez anos, conforme o local do corpo, a faixa etária do paciente e outros fatores condicionantes, como o estilo de vida e o gênero (MARTINS-ORTIZ, 2004).

No contexto da fisiologia óssea ocorre o movimento dentário induzido, que por meio de estímulo externo mecânico, advindo de forças liberadas por dispositivos ortodônticos, quebra a tensigridade celular e tecidual, transformando este estímulo em evento biológico. Assim se dá o fenômeno da mecanotransdução.

Neste trabalho procurou-se estudar os fenômenos envolvidos na biologia da movimentação dentária e a sua consequência mais indesejada, a reabsorção radicular, analisando suas características microscópicas. Num segundo momento, foi possível analisar o movimento dentário juntamente com variáveis que pudessem interferir em suas características biológicas, como o dimorfismo sexual, a densidade óssea e a influência de fatores externos como o uso de medicamentos, mais especificamente do bisfosfonato do tipo alendronato.

A apresentação do trabalho foi dividida em quatro capítulos conforme o objeto de estudo frente à movimentação dentária induzida, a ver:

- a) **Capítulo I:** movimentação dentária induzida: reabsorções radiculares e outros aspectos relacionados.

Trabalho para: Programa de Atualização em Ortodontia – PRO-ODONTO ORTODONTIA, organizado pela Associação Brasileira de Odontologia.

- b) **Capítulo II:** dimorfismo sexual na movimentação dentária induzida e nas reabsorções radiculares associadas: análise histomorfométrica.

Trabalho para: periódico internacional – *American Journal Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, organizado pela Associação Americana de Ortodontia.

- c) **Capítulo III:** influência dos bisfosfonatos na densidade óssea alveolar: análise histomorfométrica.

Trabalho para: periódico internacional – *Bone Journal*, organizado pela *International Bone and Mineral Society*.

- d) **Capítulo IV:** influência dos bisfosfonatos na movimentação dentária: relato de caso clínico.

Trabalho para: periódico internacional – *American Journal Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, organizado pela Associação Americana de Ortodontia.

Cada capítulo foi apresentado na forma de trabalho a ser enviado para os respectivos periódicos escolhidos e suas normas específicas.

No capítulo de referências bibliográficas desta tese de doutoramento foram incluídas todas as obras referenciadas em todo conjunto deste trabalho.

No capítulo Conclusões, além de considerações específicas de cada trabalho enviado ou capítulo, uma finalização conjunta dos resultados foi apresentada.

PROPOSIÇÃO

PROPOSIÇÃO

A partir do conhecimento obtido na literatura e de reflexões sobre o assunto propusemo-nos a:

a) No capítulo I:

- Fundamentar a biologia da movimentação dentária induzida e das reabsorções radiculares associadas.

b) No capítulo II:

- Analisar microscopicamente, incluindo-se a histomorfometria, os cortes transversais de molares de ratos da linhagem *Wistar*, submetidos à movimentação dentária induzida, quanto:

- à dimensão (porcentagem da área comprometida) e à frequência de reabsorções radiculares, para se avaliar o grau de comprometimento radicular.
- às diferenças e semelhanças dos fenômenos teciduais da movimentação dentária induzida entre os gêneros.

c) No capítulo III:

- Analisar histomorfometricamente a densidade óssea no processo alveolar da maxila de ratos da linhagem *Wistar* submetidos à administração de bisfosfonato, do tipo alendronato, administrado desde a vida intrauterina.

d) No capítulo IV:

- Apresentar um caso clínico em que se destacou a viabilidade do tratamento ortodôntico e reabilitador em pacientes submetidos à terapêutica com bisfosfonato do tipo alendronato.

CAPÍTULO I

MOVIMENTAÇÃO DENTÁRIA INDUZIDA: REABSORÇÕES RADICULARES E OUTROS ASPECTOS RELACIONADOS

RESUMO

Ao aplicar força na coroa clínica dos dentes eles se movimentam dentro do osso. Este é o fundamento da Ortodontia. A força aplicada ao dente promove remodelação óssea, com áreas de neoformação e reabsorção. O presente capítulo discute os mecanismos biológicos envolvidos na movimentação dentária e as possíveis consequências deste procedimento.

O estudo do movimento dentário induzido em animais tem como objetivo compreender as reações dos tecidos envolvidos para entender e prevenir as reabsorções dentárias associadas e analisar as variáveis que podem interferir na mecânica ortodôntica aplicada.

O movimento dentário induzido, e nele incluído o movimento ortodôntico, tem como princípio a quebra do equilíbrio tecidual e celular (tensigridade), transformando um estímulo mecânico em um fenômeno biológico (mecanotransdução), por meio da mecânica ortodôntica aplicada, promovendo em última instância a remodelação óssea, modificando a posição dentária de forma estável e duradoura; ao mesmo tempo, evitando efeitos indesejáveis, como as reabsorções radiculares.

Palavras-chave: Movimentação dentária, reabsorção radicular, reação tecidual.

INTRODUÇÃO

A biologia do movimento dentário no contexto atual

A Ortodontia tem como objetivo o estudo, a prevenção e a correção das alterações de posição, relação e harmonia dentomaxilofacial, com a finalidade de restabelecer a oclusão e funções bucais normais (**Figura 1**) e com equilíbrio das proporções e estética facial ¹.

O restabelecimento da estética facial e função oclusal é facilitado em pacientes em fase de crescimento ativo. Discrepâncias dentomaxilofaciais são corrigidas nestes pacientes com a possibilidade de alterar e redirecionar o crescimento facial, minimizando diferenças esqueléticas e reduzindo a quantidade de movimento dentário necessário para a correção estética e funcional.

Há 20 anos, os pacientes que eram admitidos nos consultórios ortodônticos preenchiam necessariamente alguns requisitos. Estes pacientes possuíam boa saúde bucal e geral e eram, na sua maioria, adolescentes ou adultos jovens. As condições de tratamento destes pacientes possibilitavam, na maior parte das vezes, bom prognóstico, com movimentação dentária relativamente simples, sem contar com danos periodontais pré-existent.

Hoje o ortodontista enfrenta em sua rotina uma realidade bastante diferente e por isso deve ser transdisciplinar. Não raro, este profissional deve transitar entre as diferentes especialidades médicas e odontológicas para atender as necessidades dos pacientes que hoje o procuram para tratamento ortodôntico. Pacientes antes considerados fora da faixa etária para tratamento, hoje são cada vez mais numerosos nos consultórios ortodônticos. Estes pacientes possuem diferentes necessidades e precisam muitas vezes de tratamento reabilitador em conjunto com o tratamento ortodôntico, necessitando de próteses e implantes. Muitos deles possuem comprometimentos sistêmicos, usam medicamentos, apresentam doenças crônicas, são transplantados ou imunodeprimidos, mas com o avanço da medicina têm uma vida próxima do normal e apresentam necessidades estéticas, ortodônticas e funcionais.

Frequentemente, estes pacientes adultos apresentam sequelas de problemas periodontais anteriores, história de traumatismos e diversas condições que se superpõem, interferindo na distribuição das forças e ampliando a possibilidade de efeitos indesejáveis, que podem e devem ser previstos no planejamento ortodôntico.

Para que o ortodontista esteja integrado a esta nova realidade é preciso que saiba além da mecânica ortodôntica a ser empregada. O novo profissional deve conhecer a biologia do seu campo de atuação, o movimento dentário induzido. Assim será possível saber a influência de fatores externos, sistêmicos, os limites e variáveis impostas à movimentação dentária.

Saber o que ocorre nos tecidos periodontais durante a movimentação dentária induzida é obrigação do profissional atualizado, proporcionando um planejamento mais abrangente do caso, compreendendo de forma mais completa as necessidades do paciente. O diálogo entre as áreas médicas e odontológicas envolvidas permite um planejamento utilizando conceitos de previsibilidade e planejamento defensivo; prevenindo consequências indesejáveis no dia-a-dia da clínica como, por exemplo, as reabsorções dentárias.

OBJETIVO DO ESTUDO

O objetivo deste capítulo é fundamentar a biologia da movimentação dentária induzida e das reabsorções radiculares associadas, dando condições ao odontólogo e ao especialista em Ortodontia de entenderem e se aprofundarem na literatura científica especializada.

Conhecer as bases biológicas do seu campo de atuação leva a uma prática mais consciente e segura.

DESENVOLVIMENTO DO ESTUDO

O conceito de movimento ortodôntico *versus* movimento dentário induzido

O movimento dentário induzido, por definição, não é fisiológico, como o estabelecido para o movimento de erupção dos dentes ou seus movimentos de deslocamento durante o processo de crescimento. O movimento dentário induzido representa um movimento desencadeado por outros estímulos externos aos dentes e ossos, normalmente mecânicos, advindos de forças liberadas, geralmente, por dispositivos adaptados aos dentes².

O movimento ortodôntico empregado na terapia ortodôntica corresponde, está incluído, no conceito de movimento dentário induzido. O movimento ortodôntico é

realizado com dispositivos ortodônticos planejados, sejam eles os aparelhos removíveis ou fixos. Estes dispositivos permitem o controle pleno da movimentação dentária induzida e têm o objetivo da correção de problemas estéticos e funcionais, nos níveis dentário e facial. O movimento ortodôntico é um movimento dentário específico e tem como objetivo viabilizar a terapia ortodôntica.

O estudo do movimento dentário induzido

O movimento dentário induzido em animais é uma linha de pesquisa bastante utilizada e difundida pelos centros de pesquisa com o objetivo de se estudar a biologia da movimentação dentária e reabsorções radiculares associadas, analisando suas variáveis como o emprego de medicamentos, condições sistêmicas e locais (**Figura 2**).

O primeiro registro de movimentação dentária atribuiu-se a Aurélio Celsus quando, no Século I, descreveu a pressão dos dedos para promover o alinhamento do incisivo superior no arco dentário de um menino ³. O primeiro dispositivo gerador de forças sobre um dente foi demonstrado pelo francês Pierre Fauchard, em 1728 ³.

Os estudos microscópicos pioneiros referentes à movimentação dentária induzida datam de 1901 e 1911, respectivamente, com os trabalhos experimentais de Sandstedt ⁴ em cães e de Oppenheim ⁵ em macacos. Neste período, os autores analisaram as reações biológicas dos tecidos periodontais nos dentes movimentados, simulando o movimento dentário em modelos experimentais.

No homem, a primeira observação microscópica foi descrita por Herzberg ⁶, em 1932. Reitan *et al.* ^{7,8} (1964 e 1971) realizaram estudos, incluindo dentes humanos extraídos durante tratamento ortodôntico, o que os permitiu comparar diferentes variáveis como tipo de movimento empregado, tempo de tratamento e intensidade de força aplicada.

Até meados da década de 50 do século passado, poucos trabalhos empregavam roedores em experimentos de movimentação dentária induzida. Cães e macacos eram os animais de escolha nos estudos microscópicos da biologia do movimento dentário. Na época, justificava-se a utilização destes animais principalmente por razões técnicas, considerando o fato de que seus dentes eram mais próximos do tamanho dos dentes humanos e, por isto, forças comumente utilizadas na clínica ortodôntica poderiam ser facilmente empregadas nestes experimentos ⁹.

Com a evolução nos estudos experimentais, os ratos se firmaram como o modelo mais utilizado nos trabalhos que envolviam movimentação dentária experimental^{10,11,12,13,14,15,16,17}. Estes animais têm como vantagens, menor custo de manutenção quando comparados aos dos primatas, gatos e cães, e a possibilidade de emprego em larga escala devido ao curto período de procriação e as ninhadas com vários filhotes¹³.

O dente mais estudado no movimento dentário induzido em ratos e válido para extrapolação em humanos é o primeiro molar superior murino (**Figura 3**). Este dente sofre aplicação de força para mesial, produzindo, assim, movimento de inclinação^{14,16,17}. O uso dos incisivos dos roedores apresenta sérias limitações metodológicas, são dentes que apresentam erupção contínua, portanto com a fisiologia totalmente diferente dos dentes humanos, apresentam a camada de esmalte se estendendo até níveis mais inferiores da porção radicular, principalmente na face vestibular e, portanto, com sua constituição estrutural diferente dos dentes humanos, ao contrário dos molares murinos.

Os modelos experimentais em ratos que empregam o movimento de inclinação mesial do primeiro molar superior apresentam variações metodológicas. Dentre estas variações, podem se destacar o desenho dos dispositivos ortodônticos, a intensidade de força, os períodos de movimentação e os cortes empregados para a análise microscópica¹⁷.

Os materiais componentes dos dispositivos ortodônticos utilizados para o movimento dentário induzido em ratos podem ser as ligas elastoméricas^{9,18,19} e as molas fechadas^{14,17,20,21}.

As ligas elastoméricas, que são os elásticos inseridos entre dois dentes a serem movimentados, não permitem quantificar exatamente a intensidade da força aplicada para inclinação mesial do primeiro molar superior. Nestes dispositivos, a força não é constante e sim rapidamente dissipada, devido à deflexão das cristas e septos ósseos dos dentes adjacentes¹⁷.

Por outro lado, as molas fechadas empregadas na inclinação para mesial do primeiro molar superior permitem mensurar a força aplicada (**Figura 2**). Nos trabalhos analisados que utilizam este último tipo de dispositivo a força varia entre 25 e 136cN^{9,17,18,19}. Este dispositivo também permite a utilização de molas com diferentes ligas metálicas, como o aço inoxidável e as ligas de níquel titânio, podendo tornar as forças dissipantes ou mais contínuas, respectivamente.

Vale lembrar que as forças mecânicas aplicadas aos dentes não são usadas para produzir movimento mecânico e sim para obter um estímulo biológico capaz de promover reações teciduais desejáveis, modificando a posição dentária de forma estável e duradoura².

A biologia do movimento dentário

A movimentação dentária é um processo biológico múltiplo, caracterizado por reações sequenciais do ligamento periodontal em resposta às forças biomecânicas que induzem alteração em duas regiões do tecido periodontal (o lado de tensão e o lado de pressão), quebrando a **tensigridade** (situação de equilíbrio ou estabilidade de uma estrutura em que as forças aplicadas sobre ela têm uma resultante igual a zero) tecidual e celular. Basicamente, as modificações teciduais induzidas estão relacionadas à remodelação tecidual por ativação da reabsorção óssea alveolar no lado de pressão e consequentemente aposição óssea no lado de tensão ²². Esta ação mecânica transformada em evento biológico é definida como **mecanotransdução**.

Para uma melhor compreensão a respeito do comportamento do ligamento periodontal mediante a movimentação dentária induzida é importante uma breve revisão sobre a estrutura e componentes do periodonto.

O periodonto de sustentação

O periodonto (*peri* = em redor de, *odontos* = dente) compreende os seguintes tecidos: a gengiva, o ligamento periodontal, o cemento radicular e o osso alveolar. O osso alveolar pode ser dividido em dois componentes: o osso alveolar propriamente dito e o osso basal ou de suporte ²³.

O periodonto é também chamado de “aparelho de inserção” ou “tecidos de suporte dos dentes” e forma uma unidade de desenvolvimento, biológica e funcional. O periodonto pode ser didaticamente dividido em periodonto de proteção (gengiva) e periodonto de sustentação (cemento, osso alveolar e ligamento periodontal).

Cada dente é ligado ao osso adjacente e separado dele por uma lâmina fina de tecido conjuntivo, o ligamento periodontal. Em circunstâncias normais, o ligamento periodontal ocupa um espaço médio de 0,25mm de espessura em volta de toda a raiz, variando entre 0,2 e 0,4mm ². Indubitavelmente, o maior componente do ligamento é uma rede de fibras colágenas paralelas, inseridas no cemento radicular, de um lado, e na lâmina dura do osso alveolar, do outro lado. Esse arranjo resiste ao movimento esperado do dente durante a função normal ^{24,25} (**Figura 4**).

Os fibroblastos são as células mais abundantes do ligamento periodontal e são responsáveis pelo metabolismo dos componentes da matriz extracelular ²⁶.

Os osteoblastos são derivados de precursores originários da medula óssea a partir de células mesenquimais indiferenciadas ²⁷. Os osteócitos são osteoblastos aprisionados na matriz óssea e constituem 90% de todas as células ósseas. Dentre suas funções citam-se o transporte de íons via seus processos citoplasmáticos, captação de cálcio, regulação da atividade osteoclástica. Morfologicamente, os osteócitos formam uma complexa rede celular unida por junções tipo “gap” entre osteócitos vizinhos ou osteoblastos da superfície óssea ²⁸.

Os osteoclastos são derivados de células progenitoras hematopoiéticas ²⁹, chamadas genericamente de clastos. Os clastos são, geralmente, células gigantes multinucleadas, que se originam por meio da fusão de precursores mononucleados derivados dos monócitos ³⁰.

Os restos epiteliais de Malassez são remanescentes da bainha radicular de Hertwig. A bainha fragmenta-se após a rizogênese e as células epiteliais tornam-se parte do ligamento periodontal. Algumas delas são incorporadas ao cemento e algumas permanecem próximas à superfície radicular. Os restos de Malassez apresentam função de proteção da estrutura radicular contra ações reabsortivas e manutenção do espaço periodontal, pois secretam fator de crescimento endotelial (EGF), estimulando a reabsorção óssea alveolar, mantendo o tecido ósseo afastado das estruturas dentárias, prevenindo assim a anquilose alveolodentária ^{2,31}.

O ligamento periodontal é constituído principalmente por fibras colágenas e oxitalâmicas. O colágeno é o principal componente fibroso do ligamento periodontal. Sua função é resistir ao estresse de tensão, enquanto as proteoglicanas da matriz extracelular resistem às forças de pressão ³².

Inserido no osso alveolar e amortecido pelo ligamento periodontal, o dente é composto por esmalte, dentina e cemento. O esmalte dentário, tecido mais duro do corpo, é formado gradualmente, tendo seu desenvolvimento dividido em três estágios: formação inicial, deposição de matriz protéica e maturação; conferindo dureza prévia à erupção dentária ³³. A dentina é o componente dentário mais abundante e apresenta algumas proteínas ósseas em sua estrutura como a sialoproteína, a osteopontina e a osteocalcina ³⁴.

O cemento é um tecido mineralizado, avascular que recobre totalmente a raiz dentária. Está compreendido entre a dentina e ligamento periodontal. É classificado nos tipos acelular e celular, dependendo ou não da presença de cementócitos. Além disso,

agrupa fibras intrínsecas e extrínsecas de fibras colágenas formadas por cementoblastos ou fibroblastos ²⁶. A composição do cimento é similar à do osso, composto por 50% de hidroxiapatita e 50% de proteínas colagênicas e não-colagênicas, como sialoproteína, osteocalcina e osteopontina ³⁵ (**Figura 5**).

A maioria das reabsorções radiculares externas apresenta, como fenômeno inicial, a destruição ampla de cementoblastos, desnudando a superfície mineralizada de dentina e a expondo às ações reabsortivas ^{2,36}. Os cementoblastos protegem a superfície radicular porque não possuem receptores para os mediadores que participam da remodelação óssea, como veremos a seguir ^{37,38,39} (**Figura 5 e 6**).

O movimento dentário induzido

Forças mecânicas exercidas sobre os dentes são transmitidas aos tecidos de suporte e, se de magnitudes adequadas, propiciam a atividade remodeladora responsável pelo movimento dentário. O entendimento dos mecanismos biológicos que possibilitam o osso se adaptar a mudanças no seu meio é essencial para a prática da Ortodontia ⁴⁰.

O conhecimento dos princípios básicos da movimentação dentária induzida facilita a compreensão das variáveis clínicas encontradas frente às mecânicas ortodônticas semelhantes. Assim, também se entende melhor os mecanismos e a influência de medicamentos sobre o tratamento ortodôntico, bem como a influência das condições sistêmicas e locais.

A biologia da movimentação dentária compreende o estudo dos fenômenos teciduais, celulares e moleculares que ocorrem nas estruturas do ligamento periodontal e do osso alveolar envolvendo o dente nesta circunstância muito especial durante o tratamento ortodôntico.

O movimento dentário induzido por forças mecânicas constitui o recurso clínico do qual a Ortodontia lança mão para proporcionar aos pacientes dentes com oclusão e estética aceitáveis. Por esta razão, torna-se imprescindível aos que nesta área militam o conhecimento global destes eventos, pois: (1) necessita-se dos fundamentos biológicos para entender as variáveis das respostas clínicas frente à mesma mecânica; (2) o avanço da biologia molecular, decorrente do primor tecnológico, traça perspectivas de uma Ortodontia futura, na qual a movimentação dentária se fará com o auxílio de medicamentos; então se faz necessário entender como eles atuam ².

Como o movimento dentário induzido inicia

Quando um agente físico, químico ou biológico atua sobre as células, elas produzem substâncias (mediadores químicos) e se comunicam entre si e com os tecidos vizinhos, a fim de inibir ou anular tal ação. A reação frente a um agente leva a uma circunstancial quebra de homeostasia (equilíbrio celular fisiológico) e aumento da função, caracterizando o estresse celular.

As três causas mais comuns da quebra de homeostasia são a redução de oxigênio ou hipóxia, superestimulação e deformação celular. Nestas condições as células produzem e liberam mediadores, pequenas proteínas denominadas citocinas e fatores de crescimento, que são mensagens bioquímicas, que vão se ligar a receptores de membrana das células agredidas e nos tecidos vizinhos, com o objetivo de se restabelecer a condição de normalidade.

No estresse celular, ocorre aumento significativo da entrada de cálcio para o interior da célula. Esse maior afluxo de cálcio para o citosol estimula várias enzimas, destacando-se a ação das fosfolipases que participam inicialmente do ciclo metabólico do ácido araquidônico, tendo como produtos finais prostaglandinas e leucotrienos; mediadores químicos também pró-inflamatórios (**Figura 7**).

Como qualquer outro agente, uma força aplicada no ligamento periodontal promove diretamente a compressão ou estresse mecânico das células, quebrando seu equilíbrio (tensigridade) e originando uma reação biológica (mecanotransdução). O estímulo mecânico do aparelho ortodôntico pode ser traduzido, biologicamente, na geração de proteínas livres dentro do pequeno espaço do ligamento periodontal, levando às reações acima demonstradas com a produção de citocinas e mediadores químicos como as prostaglandinas e leucotrienos, presentes também no processo inflamatório e que ativam as células osteoblásticas, clásticas e macrófagos. Estas células participam do processo reabsortivo e de remodelação óssea, importantes para a efetiva movimentação dentária².

O lado de pressão no movimento dentário

A aplicação de uma força sobre a coroa dentária gera compressão dos vasos do ligamento periodontal e consequente hipóxia⁴¹ (**Figura 8**). Isto gera um estresse funcional metabólico nas células constituintes do ligamento periodontal, os fibroblastos, osteoblastos, cementoblastos, clastos, células endoteliais e filetes neurais.

Além do estresse metabólico temos também o estresse mecânico, no qual a compressão quebra toda a tensigridade do sistema periodontal. Mediadores celulares são produzidos com o objetivo final de restabelecer a condição de normalidade e homeostasia celular por meio da remodelação óssea. As principais citocinas são interleucinas 1, 2 e 6 (IL – 1, 2 e 6), fator de necrose tumoral (TNF) e prostaglandinas (PG) ^{2,40}.

A compressão das fibras colágenas promove alterações bioquímicas na matriz extracelular, levando-a a adquirir aspecto fosco, do tipo vidro despolido, que ocorre em função da migração ou morte celular. A matriz extracelular altera a relação bioquímica e organizacional dos seus componentes (peptideoglicanas, glicoproteínas, fibras colágenas e elásticas), resultando em áreas de maior concentração protéica, com união de densos feixes de fibras colágenas. Isto resulta em áreas microscopicamente pobres em células e de aspecto eosinofílico homogêneo (fosco, do tipo vidro despolido), denominadas de áreas hialinas da matriz extracelular (**Figura 9**).

A extensão das áreas de hialinização depende do grau de hipóxia relacionado à intensidade e distribuição de força. A presença de áreas hialinas e de células degeneradas ou necrosadas constitui um evento indesejável, pois atrasa a movimentação dentária. Estes elementos necessitam ser fagocitados por macrófagos para haver nova migração celular e reconstituição do tecido lesado.

Também na região há presença de exsudato e mediadores pró-inflamatórios, com pH ácido, favorecendo a chegada e permanência dos clastos. Juntamente com osteoblastos e macrófagos, estas células constituem as unidades osteorremodeladoras (do inglês Bone Modelling Units – BMUs) ⁴², responsáveis pela reabsorção do tecido mineralizado.

Os produtos do ácido araquidônico, em especialmente a prostaglandina E₂, interagem com os receptores de membrana dos osteoblastos na superfície óssea e induzem a contração do citoesqueleto destas células ⁴³. A redução do volume dos osteoblastos abre espaços entre estas células e expõe o tecido osteóide que recobre a superfície óssea ao meio tecidual. O tecido exposto é envolvido pelo exsudato e infiltrado inflamatório, rico em enzimas proteolíticas. As condições locais, como o pH ácido, levam ao deslocamento dos osteoblastos da superfície óssea.

Desta maneira, a associação da collagenase liberada pelos osteoblastos com a collagenase do exsudato inflamatório promove a perda de uma extensa área de tecido osteóide, expondo ainda mais a superfície óssea à ação das células clásticas e indiretamente promovendo efeito quimiotático para estas células, devido à exposição dos cristais de

hidroxiapatita. As BMUs iniciam a reabsorção óssea após 12 horas e são numerosas após 3 a 4 dias ².

Quando a força ortodôntica promove a formação de áreas de hialinização, as células clásticas iniciam a reabsorção óssea na superfície cortical periférica às áreas hialinas e nos espaços medulares adjacentes a estas áreas hialinas. Esta reabsorção vai solapando a parte óssea em contato com o seguimento hialino. Neste caso haverá dissipação e alívio do estresse mecânico, devido à descompressão do ligamento periodontal (**Figura 9**).

Quando a força ortodôntica não promove a formação de áreas de hialinização dentro do ligamento periodontal ou quando estas já foram removidas, a reabsorção óssea acontece frontalmente ao local de aplicação de força. Este fenômeno biológico pode ser identificado como reabsorção óssea frontal ou direta. Na reabsorção óssea frontal não se observam alterações significantes na organização dos cementoblastos da superfície radicular e raramente ocorre exposição do cimento na raiz. Microscopicamente há inúmeras lacunas de Howship na periferia da cortical óssea, contendo no seu interior células clásticas.

A reabsorção óssea promovida pelo estresse mecânico e pela inflamação ocorre para cumprir um dos objetivos mais determinantes: a “destruição” do agente agressor, neste caso a força aplicada. Constitui a forma do organismo adaptar-se, aliviando a força sobre o ligamento periodontal, devolvendo-lhe a normalidade e a tensigridade.

O lado de tensão no movimento dentário

No lado de tensão (**Figura 8**), a ação da força promove a distensão do ligamento periodontal. As fibras colágenas são, mais ou menos, estiradas e os vasos sanguíneos parcialmente colabados ². O estresse celular, a hipóxia e a inflamação são menores nesta região (**Figura 10**).

As fibras periodontais são rearranjadas em 28 dias, sendo que as fibras gengivais permanecem deslocadas e estiradas mesmo após um período de 230 dias, sendo responsáveis pelas recidivas nos movimentos de giroversão ².

Os pequenos aumentos na quantidade de mediadores químicos, com destaque para os produtos do ácido araquidônico, são estímulos para a aposição óssea, invertendo-se o efeito quando em níveis mais elevados.

Se as forças forem excessivas, podem ser visualizadas áreas de reabsorção óssea e até dentária, mesmo sendo do lado de tensão, pois nestas condições há rompimento das

fibras do ligamento periodontal e o aumento excessivo de mediadores químicos e pró-inflamatórios e os fenômenos são semelhantes às áreas de pressão^{44,45,46,47}. Em suma, na biologia óssea as reações frente a agentes de baixa intensidade e longa duração, a inflamação e o estresse celular são discretos e moderados e acumulam pequena quantidade de mediadores difusamente localizados; em decorrência, a região fica com esclerose óssea e cortical mais espessa. Em áreas com inflamação mais intensa e localizada, os mediadores se acumulam em grandes níveis e predominam fenômenos reabsortivos⁴⁵.

As intensidades das forças ortodônticas dentro do ligamento periodontal também variam de acordo com a espessura da lâmina dura, densidade óssea e espessura da estrutura óssea. É difícil comparar a distribuição de forças em áreas da crista óssea alveolar interdentária com outras áreas da tábua óssea vestibular ou lingual, também conhecidas como faces livres e que apresentam deflexão óssea, podendo ter nestas regiões tanto áreas de pressão quanto de tensão⁴⁵.

Desta forma, os binômios *tensão/aposição* e *pressão/reabsorção* não são um conceito absoluto, podemos ter os fenômenos de aposição e reabsorção óssea de ambos os lados dentro do ligamento periodontal e ao mesmo tempo⁴⁵. A quantidade de mediadores no local da remodelação óssea é relativa e de difícil determinação, pois depende da intensidade da força que incide dentro do ligamento periodontal e de fatores como as anatomias óssea e alveolar.

A reabsorção radicular no movimento dentário

Concomitantemente à reabsorção óssea à distância, pode haver reabsorção dentária associada. A reabsorção radicular consequente ao movimento ortodôntico preocupa o clínico e é encontrada com bastante frequência quando se analisam microscopicamente os tecidos dentários. Porém, somente cerca de 10% dos pacientes apresentam reabsorções radiculares visíveis radiograficamente.

O excesso de força gera compressão dos vasos sanguíneos do ligamento periodontal e ausência de oxigênio no local, provocando a morte dos cementoblastos. Estas células formam a camada cementoblástica, que reveste a superfície radicular (**Figura 5**).

A resistência da superfície radicular à reabsorção resulta da propriedade dos cementoblastos não apresentarem, na sua membrana celular, receptores aos mediadores estimuladores da reabsorção óssea^{37,38,39}.

Para que ocorra a reabsorção radicular, previamente deve haver perda da camada cementoblástica. Assim, a superfície radicular fica desnuda e exposta à ação das células clásticas que respondem aos mediadores da reabsorção.

Microscopicamente, este fenômeno biológico é identificado pela presença de lacunas de Howship na superfície cementária, podendo atingir a camada dentinária, com presença ou não de células clásticas no interior. A área da superfície radicular no local apresenta perda da camada cementoblástica e exposição direta do tecido cementário e dentinário à ação reabsortiva das células clásticas¹⁷ (**Figura 11**).

Na movimentação dentária, os cementoblastos podem morrer quando a força aplicada sobre os dentes comprimiu de tal forma os vasos do ligamento periodontal, que estas células entraram em necrose ou migraram. Desta forma, a superfície radicular, desprotegida pela ausência dos cementoblastos, pode ser ocupada por “cementoblastos-like”, advindos do osso vizinho, e estes organizarem as unidades osteorremodeladoras (BMUs), dando início à reabsorção radicular associada ao movimento ortodôntico. A fonte de mediadores está representada pelo estresse celular induzido pela compressão das células e hipóxia, bem como pela inflamação discreta e subclínica instalada, ou seja, esta reabsorção é classificada como inflamatória².

A morfologia da raiz dentária é um fator na previsibilidade de reabsorção dentária⁴⁸. A coroa dentária representa uma alavanca em um sistema de forças se considerarmos que sobre ela se ancoram os braquetes e fios, desta forma, a concentração das forças recai com mais intensidade sobre o terço apical.

Diante de movimentos como o de inclinação, por exemplo, as raízes com formato triangular tendem a concentrar mais força em menor área apical em comparação ao formato romboidal e retangular. Da mesma maneira, algumas formas de término apical concentram mais força em determinada região da raiz ou do alvéolo, como ocorrem nos ápices em forma de pipeta ou com dilaceração⁴⁸.

A movimentação dentária induzida em áreas ósseas mais densas deve ser planejada com forças menores, pois não haverá redução da intensidade desta força em função da deflexão óssea, que neste caso será mínima ou inexistente.

Apesar de demorar em média três semanas para evidenciar-se radiograficamente, a reabsorção dentária inflamatória pode iniciar-se após algumas horas, como ocorre nos dentes traumatizados onde houve a prévia morte de cementoblastos, deixando a superfície radicular desprotegida².

Uma vez eliminada a causa, a inflamação, em qualquer parte do organismo, o reparo acontece em alguns dias. A reabsorção dentária inflamatória relacionada à movimentação dentária cessa após uma semana de suspensão da força aplicada. Haverá o repovoamento da camada cementoblástica por células pré-cementoblásticas próprias do ligamento periodontal e pela proliferação dos cementoblastos vizinhos ².

Fatores como a concentração de forças em menor área periodontal, movimentos de inclinação, mecânicas intrusivas e a extensão do movimento a ser realizado devem ser considerados no plano de tratamento ortodôntico, a fim de se realizar um planejamento defensivo e uma melhor previsibilidade das eventuais reabsorções radiculares que possam ocorrer.

A reabsorção dentária na expansão rápida da maxila geralmente ocorre na face vestibular dos pré-molares. Estes dentes são os pontos de ancoragem para que ocorra a abertura da sutura palatina mediana. Na face vestibular, a ação da força se revela muito intensa e vastas áreas segmentares da face vestibular do ligamento periodontal se hialinizam promovendo, inicialmente, fenômenos típicos da reabsorção óssea à distância. Os cementoblastos, osteoblastos e células do ligamento periodontal necrosam e os eventos inflamatórios ocorrem nos espaços endosteais, nas regiões vizinhas à hialinização. Apesar de extensas, as reabsorções dentárias na superfície vestibular dos pré-molares, durante a expansão rápida da maxila, são rasas e sofrem reparação após o término do procedimento ².

A Ortodontia Interceptiva tem demonstrado pouco risco de reabsorção radicular ou de interrupção do processo odontogênico durante a movimentação dentária induzida em incisivos permanentes com ápices abertos, tanto no que concerne à aplicação de força para nivelamentos iniciais quanto ao fechamento natural de diastemas entre os incisivos centrais superiores decorrente do procedimento de expansão rápida da maxila ⁴⁹. Estes prognóstico favorável está vinculado ao ambiente biológico protetor oferecido pela papila dentária presente durante o processo de rizogênese ².

O dimorfismo sexual pode interferir na movimentação dentária?

Como já visto anteriormente, a literatura contém um grande número de trabalhos referentes aos diferentes aspectos da biologia da movimentação dentária induzida e das reabsorções radiculares associadas e por isto torna-se, muitas vezes, confusa e inconclusiva. Analisando estes estudos, questões bastante simples e que fazem parte do dia-a-dia da prática ortodôntica permanecem sem resposta. A movimentação dentária é

similar tanto em homens como em mulheres? Há diferença entre os gêneros na frequência das reabsorções radiculares associadas à movimentação dentária induzida?

Storey ⁵⁰, em 1954, relacionou o ciclo reprodutivo feminino com a velocidade da movimentação dentária. A hipótese deste estudo era que a variação dos níveis hormonais reprodutivos durante o ciclo menstrual poderia interferir na movimentação dentária. De fato, a partir de suas observações pôde-se concluir que havia uma variação na movimentação dentária induzida relacionada ao ciclo menstrual. O autor verificou variação na velocidade de movimentação dentária durante o ciclo reprodutivo feminino no qual os níveis de estrogênio se alteravam.

Na puberdade, os estrogênios são secretados em grandes quantidades, promovendo proliferação celular e desenvolvimento dos órgãos reprodutores femininos. Estes hormônios interferem no metabolismo ósseo, promovendo o crescimento dos ossos longos ^{51,52}. O mecanismo de ação dos estrogênios nos tecidos ósseos tem ação direta nos osteoblastos ⁵³ e ação indireta ao regular outros hormônios que agem no metabolismo ósseo ^{51,54}.

Porém, o aumento destes hormônios em situações como o uso de anticoncepcionais ou na gravidez, parece não interferir na remodelação óssea alveolar e periodontal durante a movimentação dentária induzida e não predispõe às reabsorções dentárias associadas, como confirmaram os estudos realizados em ratos por Pereira ⁵⁵ (1995) e Vasconcelos ⁵⁶ (1996). A maior parte dos contraceptivos consumidos apresentam baixa dosagem de estrógenos, especialmente o estradiol, cuja efetividade está na manutenção em baixos e uniformes níveis hormonais, durante todo o ciclo menstrual ².

A gravidez também constitui uma situação bastante particular na movimentação dentária. Na mulher grávida, há uma retenção de líquidos corporais e os tecidos apresentam-se intumescidos. Na fase inicial do movimento dentário, o deslocamento se realiza por compressão do ligamento periodontal e deflexão óssea. Desta forma, quando se aplica uma força em dentes de mulheres grávidas, o deslocamento inicial no alvéolo é mais rápido. Na sequência da movimentação dentária, os fenômenos tendem a ser os mesmos, sem propensão maior às reabsorções dentárias ou perda de crista óssea exacerbada ^{2,55}.

Na menopausa há uma interrupção natural da ovulação e pode ocorrer uma redução acentuada na produção dos estrogênios. A falta da produção destes hormônios pode ocasionar uma redução da densidade óssea denominada osteopenia, pela predominância dos fenômenos reabsortivos sobre os processos apositivos ósseos. A osteopenia pode

resultar em microfraturas, subclínicas e/ou clínicas das estruturas ósseas, o que caracteriza a evolução para a osteoporose.

Pereira⁵⁷ em 2000, interrompendo a produção de estrogênios em ratas ovariectomizadas e produzindo, desta forma, osteoporose, concluiu que há interferência moderada nos fenômenos biológicos da movimentação dentária induzida nesta condição⁵⁸.

Homens e mulheres são atendidos diariamente pelos clínicos e a maioria deles nunca pensou em cumprir protocolos distintos de terapia ortodôntica para os diferentes gêneros. Sem dúvida é a melhor atitude, pois apesar da indefinição da literatura especializada, até o presente momento não há evidências científicas sustentáveis que mostrem diferenças na movimentação dentária entre homens e mulheres em condições fisiológicas normais.

Deflexão óssea: a teoria da piezoelectricidade no movimento dentário

Deformação é produzida em qualquer material sob pressão ou força, embora a magnitude possa ser tão baixa que não provoque nenhuma consequência⁴⁰.

A piezoelectricidade é um fenômeno observado em muitos materiais cristalinos nos quais uma deformação na estrutura do cristal produz um fluxo de corrente elétrica, onde elétrons são retirados de uma parte da estrutura cristalina para outra parte. Cristais orgânicos também podem ter propriedades piezoelétricas. Não só o osso mineralizado é uma estrutura cristalina com propriedades piezoelétricas, como o colágeno também possui propriedades de piezoelectricidade.

Na teoria da piezoelectricidade^{59,60} (teoria: conhecimento especulativo, metódico e organizado de caráter hipotético e sintético), o movimento dentário aconteceria, ao menos em parte, devido às mudanças no metabolismo ósseo controladas pelos sinais elétricos produzidos quando o osso alveolar flexiona e se dobra. Quando a estrutura cristalina óssea é deformada, os elétrons migram de um local para outro e observa-se a formação de carga elétrica. Quando a força é removida, a estrutura cristalina óssea retorna à sua forma original e um fluxo inverso de elétrons é detectado. As regiões de compressão tendem a se tornar côncavas, geralmente têm cargas positivas e nelas ocorre reabsorção. Regiões sob tensão tendem a ser convexas, adquirem cargas negativas e tendem a realizar deposição óssea. Isto sugere que a formação óssea está associada a áreas eletricamente negativas.

Desta forma, tem-se a hipótese de que deformação no osso poderia ser um dos processos que transforma uma força extrínseca e corrente elétrica em reações celulares e

teciduais, o mesmo conceito de mecanotransdução. Os fenômenos de remodelação, observados no osso alveolar, podem ser explicados pela ação da deformação transmitida ao osso em associação com as reações dentro do ligamento periodontal já vistas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O odontólogo é o profissional responsável pelo diagnóstico, prevenção e condutas terapêuticas reversíveis e irreversíveis que realiza no sistema estomatognático. A Odontologia é a especialidade médica responsável pela boca, estruturas vizinhas e todo sistema biológico relacionado a ela, independente da especialidade de atuação. Assim, cabe ao profissional interessado em atender todas as necessidades do mercado atual, aprofundar-se no conhecimento sobre as bases biológicas do seu campo de trabalho de forma transdisciplinar. Em sintonia com as exigências atuais, este profissional deve tornar-se apto a transitar pelas áreas médicas e odontológicas, com o objetivo maior e final de proporcionar o melhor tratamento para o paciente, por meio de uma prática mais sólida e segura.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GUARDO, A. J. Ortodoncia. In:_____. Temas de Ortodoncia. Buenos Aires: El Ateneo, 1960: 1-19.
2. CONSOLARO, A. Reabsorções dentárias nas especialidades clínicas. 2. ed. Maringá: Dental Press, 2005: 615.
3. DAVIDOVITCH, Z. Tooth movement. Crit Rev Oral Biol Med 1991; 2: 411-450.
4. SANDSTEDT, C. [*Nagra bidrag til tandregleringens teori*, P. A. Nordstedt & Stoner, Stockholm] apud DAVIDOVITCH, Z. Tooth movement. Crit Rev Oral Biol Med 1991; 2: 411-450.
5. OPPENHEIM, A. Tissue changes, particularly of the bone, incident to tooth movement. Am J Orthod 1911; 3: 57-67.
6. HERZBERG, B. Bone changes incident to orthodontic tooth movement in man. J. Am Dent Assoc 1932; 19: 1777-1788.

7. REITAN K. Effects of force, magnitude and direction of tooth movement on different alveolar bone types. *Angle Orthod* 1964; 34: 244-255.
8. REITAN K, KVAM E. Comparative behavior of human and animal tissue during experimental tooth movement. *Angle Orthod* 1971; 41: 1-14.
9. MACAPANPAN LC, WEINMANN JP, BRODIE AG. Early tissue changes following tooth movement in rats. *Angle Orthod* 1954; 24: 79-95.
10. IGARASHI K, MITANI H, ADACHI H, SHINODA H. Anchorage and retentive effects of a bisphosphonate (AHBuBP) on tooth movements in rats. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1994; 106: 279-289.
11. VASCONCELOS MHF, PEREIRA AAC, TAVEIRA LAA, CONSOLARO A. A histological study of tooth movement in rats under contraceptive use. In: Davidovitch Z, Mah, J. *Biological mechanisms of tooth eruption, resorption and replacement by implants*. Boston: Harvard Society for the Advancement of Orthodontics, 1998: 539-543.
12. LIU L, IGARASHI K, HARUYAMA N, SAEKI S, SHINODA H, MITANI H. Effects of local administration of clodronate on orthodontic tooth movement and root resorption in rats. *Eur J Orthod* 2004; 26: 469-473.
13. REN Y, MALTHA JC, KUIJPERS-JAGTMAN AM. The rat as model for orthodontic tooth movement - a critical review and a proposed solution. *Eur J Orthod* 2004; 26: 483-490.
14. MARTINS-ORTIZ M F. *Influência dos bisfosfonatos na movimentação dentária induzida, na frequência e nas dimensões das reabsorções radiculares associadas [tese]*. Bauru: Universidade de São Paulo; 2004.
15. MAVRAGANI M, BRUDVIK P, SELVIG KA. Orthodontically induced root and alveolar bone resorption: inhibitory effect of systemic doxycycline administration in rats. *Eur J Orthod* 2005; 27: 215-225.
16. SANTAMARIA M JR, MILAGRES D, STUANI AS, STUANI MBS, RUELLAS ACO. Initial changes in pulpal microvasculature during orthodontic tooth movement: a stereological study. *Eur J Orthod* 2006; 28: 217-220.

17. FRACALOSSO ACC. Análise da movimentação dentária induzida em ratos: influência do alendronato nas reabsorções dentárias, estudo comparativo em cortes transversais e longitudinais e avaliação microscópica em diferentes períodos de observação [dissertação]. Bauru: Universidade de São Paulo; 2007.
18. WALDO CM, ROTHBLATT JM. Histologic response to tooth movement in the laboratory rat. *J Dent Res* 1954; 33: 481-486.
19. SATO Y, SAKAI H, KOBAYASHI Y, SHIBASAKI Y, SASAKI T. Bisphosphonate administration alters subcellular localization of vacuolar-type H⁺-ATPase and cathepsin K in osteoclasts during experimental movement in rat molars. *Anat Rec* 2000; 260: 72-80.
20. HELLER IJ, NANDA R. Effect of metabolic alteration of periodontal fibers on tooth movement: an experimental study. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1979; 75: 239-258.
21. KING GJ, ARCHER L, ZHOU D. Later orthodontic appliance reactivation simulates immediate appearance of osteoclasts and linear tooth movement. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1998; 114: 692-697.
22. REITAN K. Initial tissue behavior during apical root resorption. *Angle Orthod* 1974; 44: 68-82.
23. LINDHE J. Tratado de Periodontia. 3^a ed., Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 1999: 493.
24. BHASKAR, SN. Histologia e Embriologia Oral de Orban. 10^a ed. São Paulo: Editora Artes Médicas Ltda, 1989: 253-274.
25. PROFFIT WR, FIELDS HW. Contemporary Orthodontics. 3^a ed. St. Louis: Mosby, 2000.
26. CHO M, GARANT PR. Development and general structure of periodontium. *Periodontol* 2000; 24: 9-27.
27. JUNQUEIRA PAA; FONSECA AM, BAGNOLI VR, ARIÊ WMY, PINOTTI JA. Osteoporose. *Rev Ginec Obst* 2001; 12: 142-56.
28. HAMAYA M, MIZOGUCHI I, SAKAKURA Y, YAJIMA T, ABIKO Y. Cell death of osteocytes occurs in rat alveolar bone during experimental tooth movement. *Calcif Tissue Int* 2002; 70: 117-26.

29. KHAN AJ, SIMMONS DJ. Investigation of cell lineage in bone using a chimaera of chick and quail embryonic tissue. *Nature* 1975; 258:325-27.
30. MALONE JD, TEITELBAUM SL, GRIFFIN GL, SENIOR RM, KAHN AJ. Recruitment of osteoclast precursor by purified matrix constituents. *J Cell Biol* 1982; 92: 227-30.
31. REITAN K. Behavior of Malassez epithelial rests during orthodontic tooth movement. *Acta Odontol Scand* 1961; 19: 43-63.
32. TALIC NF, EVANS CA, DANIEL JC, ZAKI AE. Proliferation of epithelial rests of Malassez during experimental tooth movement. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 2003; 123: 527-33.
33. SATO K, HATTORI M, AOBA T. Risturbed enamel mineralization in a rat incisor model. *Adv Dent Res* 1996; 10: 216-24.
34. SILVA TA. Ativação osteoblástica e mecanismos de migração de neutrófilos induzidos pela dentina [tese]. Bauru: Universidade de São Paulo; 2003.
35. SAYGIN N, GIONNOBILE WV, SOMERMAN, MJ. Molecular and cell biology of cementum. *Periodontol* 2000; 24: 73-98.
36. RODAN GA, MARTIN TJ. Role of osteoblasts in hormonal control of bone resorption: a hypothesis. *Calcif Tissue Int* 1981; 33: 349-351.
37. LINDSKOG S, HAMMARSTRÖM L. Comparative effects of parathyroid hormone on osteoblasts and cementoblasts. *J Clin Periodontol* 1987; 14: 386-389.
38. CHO MI, LIN WL, GARANT PR. Occurrence of epidermal growth factor-binding sites during differentiation of cementoblasts and periodontal ligament fibroblasts of young rat: a light and electron microscopic radioautographic study. *Anat Rec* 1991; 231: 14-24.
39. TENORIO D, HUGHES FJ. An immunohistochemical investigation of the expression of parathyroid hormone receptors in rat cementoblast. *Archs Oral Biol* 1996; 41: 299-305.
40. RUELLAS ACO. Influência do uso de anovulatórios na movimentação ortodôntica – Estudo em coelhos [tese]. Rio de Janeiro: UFRJ/Faculdade de Odontologia; 1999.

41. GAENGLER P, MERTE K. Effects of force application on periodontal blood circulation: a vital microscopic study in rats. *J Periodontal Res* 1983; 18: 86-92.
42. ARNETT TR, DEMPSTER DW. Effect of pH on bone resorption by rat osteoclasts in vitro. *Endocrinology* 1986; 119: 119-124.
43. GRUBER HE. Bone and the immune system. *Proc Soc Exp Biol Med* 1991; 197: 219-225.
44. BUCKLEY MJ, BANES AJ, JORDAN RD. The effects of mechanical strain on osteoblasts in vitro. *J Oral Maxillofac Surg* 1990; 48: 276-283.
45. CONSOLARO A. Tensão nas áreas de compressão do ligamento periodontal durante o movimento ortodôntico. E os binômios? *Rev Clín Ortodon Dental Press* 2007; 6: 107-110.
46. MÖRNDAL O. The importance of force magnitude on the initial response to mechanical stimulation of osteogenic and soft tissue. *Eur J Orthod* 1987; 9: 288-294.
47. ROBERTS WE, WOOD HB, CHAMBERS DW, BURK DT. Vascularly oriented differentiation gradient of osteoblast precursor cells in rat periocontal ligament implications for osteoblast histogenesis and periodontal bone loss. *J Periodontal Res* 1987; 22: 461-467.
48. FURQUIM LZ. Perfil endocrinológico de pacientes ortodônticos com e sem reabsorções dentárias: correlação com a morfologia radicular e da crista óssea alveolar [tese]. Bauru: Universidade de São Paulo; 2002.
49. SILVA FILHO OG, MENDES O, OZAWA TO, FERRARI FM, CORREA TM. Comportamento radicular durante a movimentação dentária induzida em dentes com rizogênese incompleta. *Ortodontia* 2004; 37: 53-62.
50. STOREY, E. Bone changes associated with tooth movement, the influence of the menstrual cycle on the rate of tooth movement. *Aust J Dent* 1954; 58: 80-8.
51. SPEROFF L, GLASS RH, KASE NG. Biossíntese, metabolismo e mecanismo de ação dos hormônios. In: SPEROFF L, GLASS RH, KASE NG. *Endocrinologia ginecológica clínica e infertilidade*. São Paulo: Manole, 1991: 1-58.

52. CLARK JH, SCHRADER WT, O'MALLEY. Mechanism of action of steroid hormones. In: WILSON, JD; FOSTER WD; ed. William text book of endocrinology. 8 ed. Philadelphia: WB Saunders, 1992: 35-90.
53. ERIKSEN EF, COLVARD DS, BERG NJ, GRAHAM ML, MANN KG, SPELSBERG TC, RIGGS LB. Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblast-like cells. *Science* 1988; 241:84-6.
54. TYROVOLA JB, SPYROPOULOS MN. Effects of drugs and systemic factors on orthodontic treatment. *Quintessence Int* 2001; 32: 365-371.
55. PEREIRA AAC. Avaliação microscópica da influência de anticoncepcional e gravidez na movimentação dentária induzida, em especial nos fenômenos da reabsorção dentária [dissertação]. Bauru: Universidade de São Paulo; 1995.
56. VASCONCELOS MHF. Análise morfológica comparativa do periodonto de sustentação submetido a forças biologicamente excessivas, em ratas adultas sem e sob o uso de anticoncepcionais e ratas prenhes [dissertação]. Bauru: Universidade de São Paulo; 1996.
57. PEREIRA AAC. Influência da ovariectomia na movimentação dentária induzida: avaliação microscópica [tese]. Bauru: Universidade de São Paulo; 2000.
58. BAGI CM, MILLER, SC. Comparison of osteopenic changes in cancellous bone induced by ovariectomy and/or immobilization in adult rats. *Anat Rec* 1994; 239: 243-54.
59. ATHENSTAEDT H. Pyroelectric and piezoelectric behavior of human dental hard tissues. *Arch Oral Biol* 1971; 16: 495-501.
60. MARINO AA, BECKER RO. Origin of the piezoelectric effect in bone. *Calcif Tissue Res* 1971; 8: 177-180.

Figura 1: Foto intrabucal frontal antes do tratamento ortodôntico (A) e depois do tratamento ortodôntico (B), restabelecendo a relação dentária e função oclusal normais (Fonte: Mestrado em Ortodontia - UFRJ).

Figura 2: Dispositivo utilizado para o estudo da movimentação dentária induzida em ratos, preconizado pelo Departamento de Patologia da Faculdade de Odontologia de Bauru – USP, instalado para a inclinação mesial do primeiro molar superior, ancorado nos incisivos superiores. A seta indica o sentido da força (Martins-Ortiz, 2004) ¹⁴.

Figura 3: A - Corte microscópico longitudinal do primeiro molar superior murino (Coloração - HE, Objetiva - 4x). B - Esquema representativo do corte microscópico. Nota-se a direção da força (seta). (MV: raiz mesiovestibular; DV: raiz distovestibular; D: dentina; C: cemento; LP: ligamento periodontal; OA: osso alveolar; P: polpa) (Fracalossi, 2007) ¹⁷.

Figura 4: Corte microscópico mostrando a área do ligamento periodontal (LP). Dentro do ligamento periodontal nota-se fibras colágenas, células, em sua maioria fibroblastos e vasos sanguíneos (D: dentina; C: cemento; OA: osso alveolar; V: vasos sanguíneos) (Coloração - HE, Objetiva - 40x).

Figura 5: Corte microscópico transversal mostrando a área do ligamento periodontal (LP). Justaposta ao cimento (C) está a camada de cementoblastos (retângulo). Dentro do ligamento periodontal nota-se ainda fibras colágenas, células, em sua maioria fibroblastos e vasos sanguíneos (D: dentina; OA: osso alveolar; V: vasos sanguíneos) (Coloração – HE, Objetiva – 10x).

Figura 6: Radiografia periapical de incisivos (A), pré-molar e molar (B) inferiores revelando reabsorção apical externa consequente de tratamento ortodôntico (Fonte: Mestrado em Ortodontia - UFRJ).

Figura 9: Corte microscópico transversal de raiz mostrando áreas hialinas do ligamento periodontal durante movimentação dentária (lado de pressão). **A** - Nota-se a direção da força (seta). **A e B** - Área hialina (H) no lado de pressão da raiz. **B** - Reabsorção óssea na periferia da área hialina (círculo). (P: polpa; D: dentina; LP: ligamento periodontal; OA: osso alveolar). (Consolaro, 2007)⁴⁵ (Coloração – HE, Objetiva – 10x).

Figura 10: Corte microscópico transversal de raiz (lado de tensão) durante a movimentação dentária. **A** - Nota-se a direção da força (seta). **A e B** - Estiramento do ligamento periodontal (LP) no lado de tensão da raiz. **B** - Vasos sanguíneos (círculo) e aposição óssea (*). (P: polpa; D: dentina; LP: ligamento periodontal; OA: osso alveolar; H: área hialina) (Consolaro, 2007)⁴⁵ (Coloração – HE, Objetiva – 10x).

Figura 11: Corte microscópico transversal de raiz mostrando reabsorção radicular durante movimentação dentária, a seta indica a direção do movimento. Nota-se reabsorção radicular, exposição de dentina e presença de células clásticas no interior da cavidade reabsortiva (círculo). (P: polpa; D: dentina; LP: ligamento periodontal; OA: osso alveolar) (Coloração – HE, Objetiva – 10x).

CAPÍTULO II

DIMORFISMO SEXUAL NA MOVIMENTAÇÃO DENTÁRIA INDUZIDA E NAS REABSORÇÕES RADICULARES ASSOCIADAS: ANÁLISE HISTOMORFOMÉTRICA

RESUMO

Objetivou-se neste trabalho analisar histomorfometricamente a diferença entre os gêneros nos fenômenos biológicos relacionados à movimentação dentária induzida e às reabsorções radiculares associadas. Para tanto, 50 ratos da linhagem *Wistar* foram divididos entre o grupo controle sem movimentação dentária e os grupos experimentais com períodos de movimentação dentária (aplicação de força) de 3, 5, 7 e 9 dias. Foram determinadas, por meio de histomorfometria, as áreas de reabsorções radiculares e as áreas hialinas segmentares do ligamento periodontal no primeiro molar superior esquerdo murino, nas raízes mesiovestibular (MV), distovestibular (DV) e distolingual (DL). Os resultados revelaram que a raiz DV apresentou maior área de reabsorção radicular e hialina periodontal segmentar, demonstrando ser a raiz onde ocorreu a maior concentração de força. Não houve diferença estatisticamente significativa na ocorrência de reabsorção radicular entre os gêneros nos diferentes períodos experimentais analisados ($p \leq 0,05$). De acordo com a metodologia utilizada, pôde-se concluir que não há diferença entre machos e fêmeas, na frequência e nas dimensões das reabsorções radiculares.

Palavras-chave: Movimentação dentária induzida, gênero, reabsorção radicular, histomorfometria.

INTRODUÇÃO

O movimento dentário com finalidade de tratamento ortodôntico está incluído na modalidade de movimentação dentária induzida que corresponde a todos os tipos de movimentos dentários provocados ^{1,2,3,4}.

A indução de movimento dentário em modelos experimentais data desde Sandstedt (1901) ⁵ trabalhando em cães e posteriormente Oppenheim (1911) ⁶ em macacos. Passado um século após a publicação destes estudos, é possível verificar na literatura especializada uma grande quantidade de trabalhos estudando movimentação dentária induzida em diversos modelos animais, sendo o rato o modelo experimental mais frequente ^{7,8,9,10,11,12}. A primeira observação microscópica feita em dentes humanos foi realizada por Herzberg ⁹, apenas em 1932.

Os estudos experimentais permitem analisar clínica e microscopicamente, de forma padronizada, a biologia da movimentação e das reabsorções radiculares associadas e as diferentes variáveis que podem interferir na efetividade da movimentação dentária, como a intensidade e o tipo da força aplicada, e as alterações locais e sistêmicas ^{3,4,10,11,12,13,14,15,16,17}.

A literatura contém um grande número de trabalhos referentes aos diferentes aspectos da biologia da movimentação dentária e das reabsorções radiculares associadas e, por isto, torna-se muitas vezes, aparentemente divergente. Analisando estes estudos, questões bastante simples e que fazem parte do dia-a-dia da prática ortodôntica permanecem sem resposta. Os fenômenos biológicos envolvidos na movimentação dentária são similares tanto em homens como em mulheres? Há diferença entre os gêneros na frequência das reabsorções radiculares associadas à movimentação dentária?

Storey¹⁸, em 1954, realizou estudo analisando a taxa de movimentação dentária e suas características aplicando-se força ótima para a distalização dos caninos. O autor verificou que nas mulheres a taxa de movimento obedecia a um padrão de acordo com o ciclo menstrual.

Na puberdade os estrogênios são secretados em grandes quantidades, promovendo proliferação celular e desenvolvimento dos órgãos reprodutores femininos. Estes hormônios interferem no metabolismo ósseo, promovendo o crescimento dos ossos longos ^{19,20}. O mecanismo de ação dos estrogênios nos tecidos ósseos tem ação direta nos

osteoblastos ²¹ e ação indireta ao regular outros hormônios que agem no metabolismo ósseo ^{19,22}.

Porém, o aumento destes hormônios em situações como o uso de anticoncepcionais ou na gravidez, parece não interferir na remodelação óssea alveolar e periodontal durante a movimentação dentária induzida e não predispõe às reabsorções dentárias associadas, como confirmaram os estudos realizados em ratos por Pereira (1995) ¹⁰ e Vasconcelos (1998) ¹⁴. A maior parte dos contraceptivos consumidos apresentam baixa dosagem de estrógenos, especialmente o estradiol, cuja efetividade está na manutenção em baixos e uniformes níveis hormonais, durante todo o ciclo menstrual ⁴.

A gravidez também constitui uma situação bastante particular na movimentação dentária. Na mulher grávida, há uma retenção de líquidos corporais e os tecidos apresentam-se intumescidos. Na fase inicial do movimento dentário, o deslocamento se realiza por compressão do ligamento periodontal e deflexão óssea. Desta forma, quando se aplica uma força em dentes de mulheres grávidas, o deslocamento inicial no alvéolo é mais rápido. Na sequência da movimentação dentária induzida, os fenômenos tendem a ser os mesmos, sem propensão maior às reabsorções dentárias ou perda de crista óssea mais exacerbada nas mulheres grávidas ^{4,10}.

Na menopausa há uma interrupção natural da ovulação e pode ocorrer uma redução acentuada na produção dos estrogênios. A falta da produção destes hormônios pode ocasionar uma redução da densidade óssea denominada osteopenia, pela predominância dos fenômenos reabsortivos sobre os processos apositivos ósseos. A osteopenia pode resultar em microfraturas, subclínicas e/ou clínicas das estruturas ósseas, o que caracteriza a evolução para a osteoporose.

Pereira, em 2000 ¹¹, simulando esta condição em ratas ovariectomizadas, concluiu que há uma interferência que, apesar de moderada, pode comprometer os fenômenos biológicos da movimentação dentária induzida, mostrando maior reabsorção óssea nas áreas de pressão do ligamento periodontal na região inter-radicular dos dentes movimentados em ratas ovariectomizadas. Porém, não observou diferença na frequência de reabsorções radiculares entre os grupos experimentais e controle ²³.

Na literatura, trabalhos experimentais comparando os gêneros na movimentação dentária induzida e reabsorções radiculares associadas são raros. Os trabalhos mais citados constituem revisões de literatura, que mesmo quando sistematizadas, contribuem para

perpetuar a indefinição se ocorrem ou não diferenças biológicas na movimentação dentária entre homens e mulheres que possam interferir na prática ortodôntica.

No primeiro trabalho de revisão de literatura sobre reabsorções dentárias de relevante importância, Brezniak e Wasserstein (1993) ²⁴ trataram brevemente a diferença entre os gêneros na movimentação dentária. Segundo estes autores existem trabalhos que não demonstram diferenças na frequência de reabsorção dentária entre os gêneros ^{25,26,27,28}, mas outros encontraram maior reabsorção radicular em mulheres, numa frequência quase quatro vezes maior ²⁹. Nove anos depois, em 2002 ³⁰, os mesmos autores publicaram mais uma extensa revisão de literatura analisando os aspectos relacionados com as reabsorções radiculares e a movimentação dentária induzida. Neste trabalho, também discutem superficialmente a influência do gênero nas reabsorções radiculares, refletindo provavelmente a indefinição da literatura sobre o assunto.

Os trabalhos que embasam estas revisões são estudos clínicos ^{25,29,31,32,33,34,35,36} que realizam avaliações radiográficas, não levando em consideração aspectos individuais como tempo de tratamento, diferenças entre as técnicas empregadas, tipo de má oclusão, extensão do movimento e, sabidamente, a morfologia da crista óssea alveolar e radicular ^{38,39,40} como critérios para a determinação da frequência e dimensão das reabsorções radiculares. Na maioria destes trabalhos as reabsorções dentárias foram diagnosticadas e avaliadas em radiografias panorâmicas.

Como Storey, em 1954 ¹⁸, Haruyama *et al.* (2002) ⁴¹ também analisaram a influência do ciclo do estrogênio na movimentação dentária e concluíram que o metabolismo ósseo sofre influência destes hormônios, como visto por Storey ¹⁸, podendo desta forma influenciar em nível experimental a movimentação dentária. Harstfield *et al.* (2004) ⁴² se propuseram a estudar os fatores genéticos das reabsorções radiculares diante da movimentação dentária induzida, mas quando analisaram as diferenças entre os gêneros, relatam os trabalhos clínicos já encontrados na literatura.

PROPOSIÇÃO

Baseando-se nas informações e questionamentos apresentados na literatura pertinente, propõe-se analisar microscópica e comparativamente cortes transversais de molares murinos do gênero masculino e feminino, submetidos à movimentação dentária induzida, quanto:

1. À **dimensão** (porcentagem da área comprometida) de reabsorções radiculares.
2. À **frequência** de reabsorções radiculares.
3. Aos fenômenos teciduais da movimentação dentária induzida.

MATERIAL E MÉTODOS

Amostragem

Os procedimentos desta pesquisa obedeceram às recomendações éticas e legais especificadas pela Comissão de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia de Bauru – Universidade de São Paulo (Of. CEEPA - Nº 02/2006).

Para a realização da pesquisa, foram utilizados ratos da linhagem *Wistar* (*Rattus norvegicus*, albinos) de ambos os gêneros. Os animais tinham 90 dias de idade, pesando em média 300g os machos e 200g as fêmeas.

Os animais foram mantidos no biotério da Disciplina de Patologia Bucal da FOB-USP, em gaiolas plásticas específicas para este fim, na proporção de 3 animais por gaiola, forradas com raspa de madeira seca e esterilizada (maravalha de *pinus*), sendo substituída diariamente, proporcionando as condições de higiene necessárias ao bem-estar e à saúde dos animais. A temperatura média estabelecida foi de 25°C⁴³.

Os animais receberam suprimento constante de água potável e foram alimentados com dieta padrão, constituída por ração moída de nome comercial *Nutrilabor Ratos e Camundongos* da marca *Guabi*. Com o objetivo de evitar a ruptura do dispositivo ortodôntico utilizado, antes de sua montagem cada animal da amostra passou por um período de adaptação à ração moída. Esse procedimento evitou que o dispositivo se danificasse com facilidade durante a alimentação dos animais.

Foram utilizados 50 animais, divididos entre machos e fêmeas, distribuídos entre os grupos controle e experimentais de acordo com a **Tabela I**. O grupo controle não recebeu aplicação de força para a movimentação dentária induzida e os grupos experimentais tiveram três, cinco, sete e nove dias de movimentação dentária induzida.

Instalação do dispositivo utilizado para a movimentação dentária induzida

Os animais foram anestesiados com a mistura em iguais partes do anestésico cloridrato de quetamina, 100mg/ml (nome comercial *Dopalen*, da marca *Vetbrands, Jacaré, Brasil*) e o relaxante muscular cloridrato de xilazina, 20mg/ml (nome comercial

Anasedan, também da marca *Vetbrands, Jacareí, Brasil*) na dosagem de 1ml/Kg, aplicados de forma intramuscular, com seringa de 1ml e agulha de 12,7mm estéril acoplada.

Nos animais experimentais, foi movimentado o primeiro molar superior esquerdo. Uma mola de aço inoxidável fechada foi posicionada entre o primeiro molar superior esquerdo (ponto de aplicação da força) e os incisivos superiores (ponto de ancoragem), permitindo que o primeiro molar fosse mesializado (movimento de inclinação), como mostra a **Figura 1**.

O dispositivo para movimentação dentária induzida foi construído, de acordo com Heller e Nanda (1979) ⁸, com aprimoramentos desenvolvidos por Martins-Ortiz (2004) ^{12,44,45}.

Distendendo-se a mola de aço inoxidável de comprimento de 4mm para 6mm, apreendendo-a nos incisivos até o primeiro molar superior esquerdo, a força inicial utilizada foi de 75cN, padronizada para todos os animais dos grupos experimentais ¹².

Preparo histotécnico das peças para estudo microscópico

Ao término dos períodos experimentais, realizou-se o sacrifício dos animais com dose excessiva da mistura anestésica quetamina e xilazina e, em seguida, procedeu-se à decapitação e dissecação, removendo-se os componentes epiteliais e musculares circunjacentes à maxila. As maxilas foram colocadas em solução tamponada de formol a 10% para fixação, permanecendo nesta solução por dois dias e, em seguida, foram desmineralizadas em solução de Morse (citrato de sódio e ácido fórmico em igual volume) no prazo de aproximadamente uma semana.

As maxilas foram incluídas em parafina e cortadas no sentido **transversal** ⁴⁶ para possibilitar a visualização de todas as raízes do primeiro molar superior de ambos os lados, direito e esquerdo, e analisadas no terço cervical onde os fenômenos de reabsorção radicular são encontrados com maior exuberância ^{12,46}. Os cortes foram feitos com espessura de 4µm e receberam coloração pelo método hematoxilina-eosina de Harris e Lison.

Análise histomorfométrica quantitativa

Os cortes microscópicos transversais foram analisados quantitativamente pelo *software* KS 300, versão 3.0 da Zeiss para histomorfometria. As imagens microscópicas

foram capturadas em microscópio óptico acoplado ao computador (Carl Zeiss AG, Oberkochen, Alemanha) com objetiva com aumento de dez vezes.

As raízes analisadas foram a mesiovestibular (**MV**), a distovestibular (**DV**) e a distolingual (**DL**), na altura do terço cervical do primeiro molar superior esquerdo de todos os animais de cada grupo (**Figura 2**). Para a quantificação histomorfométrica foram analisados cinco cortes por animal, ou seja, cinco cortes por raiz.

Quantificação da dimensão de reabsorção radicular

Para esta quantificação, com o emprego do programa determinou-se o maior perímetro radicular, desenhando uma linha que coincidia com o limite mais externo do cemento. Nas regiões das reabsorções, o contorno do perímetro externo da raiz foi realizado com uma linha virtual (linha pontilhada), simulando o contorno original da raiz. Em seguida, realizou-se uma segunda linha delimitando o menor perímetro, no limite mais interno da dentina, circunscrevendo a polpa externamente (**Figura 3A**). Este procedimento permitiu calcular a área total de dentina e cemento radicular (área radicular), em micrometro ao quadrado (μm^2).

Desta mesma forma, contornou-se internamente cada reabsorção radicular, desenhando uma linha que coincidia com o limite mais externo da parede radicular reabsorvida. Externamente, a reabsorção foi delimitada por uma linha virtual pontilhada, simulando o mais próximo possível do que seria a circunferência normal da raiz (**Figura 3B**). Este procedimento permitiu calcular a área total (μm^2) de reabsorção radicular.

A divisão da área de reabsorção radicular encontrada, pela área radicular, permitiu o cálculo da dimensão (porcentagem da área comprometida) de reabsorção radicular (**Figura 3**).

Quantificação da dimensão de área hialina periodontal

Da mesma forma, contornou-se o maior perímetro radicular, desenhando uma linha coincidente com o limite mais externo do cemento. Em seguida, desenhava-se uma segunda linha contornando o trabeculado ósseo na periferia do ligamento periodontal (**Figura 4A**). Este procedimento permitiu calcular a área total do ligamento periodontal, em micrometro ao quadrado (μm^2).

Contornou-se também, externamente, cada área hialina segmentar no ligamento periodontal (**Figura 4B**). Em seguida, estas áreas foram somadas, obtendo-se o valor total de área hialina no ligamento periodontal, em micrometro ao quadrado (μm^2).

A divisão dos tecidos hialinos segmentares periodontais pela área do ligamento periodontal permitiu o cálculo da dimensão (porcentagem da área comprometida) das áreas hialinas periodontais encontradas na avaliação da movimentação dentária (**Figura 4**).

Para análise da diferença entre machos e fêmeas nos parâmetros estabelecidos, das dimensões de reabsorções radiculares e áreas hialinas periodontais, foi aplicado o teste estatístico *Mann-Whitney*, e para a comparação dos mesmos parâmetros entre os grupos experimentais foi aplicado o teste *Kruskal-Wallis*.

Análise microscópica semiquantitativa

Verificou-se também, em análise microscópica semiquantitativa, a frequência de reabsorção radicular em machos e fêmeas em cada período experimental.

Nesta análise, avaliou-se a frequência de reabsorção radicular nos molares analisados em cada período de movimentação dentária induzida. Quantificou-se no corte com o fenômeno tecidual mais representativo para o período de movimentação dentária induzida, em cada animal analisado.

Na análise semiquantitativa dos cortes transversais aplicou-se avaliação descritiva, determinando-se a frequência de reabsorção radicular.

RESULTADOS

Os resultados são apresentados considerando-se dois tópicos principais: uma análise quantitativa a partir da histomorfometria realizada pelo *software* KS 300 (dimensões das reabsorções radiculares e das áreas hialinas) e uma análise microscópica semiquantitativa (frequência das reabsorções radiculares).

Dimensão das reabsorções radiculares e áreas hialinas do ligamento periodontal

Determinaram-se as áreas de dentina e cimento radicular no terço cervical das raízes do primeiro molar murino nos cortes transversais. A partir deste valor, quantificou-se a dimensão (porcentagem) de reabsorção radicular total em cada raiz analisada (**Tabela II**).

Em todos os períodos analisados da raiz MV, não se observou a presença de grandes reabsorções radiculares, sendo a maior encontrada de 0,28% nas fêmeas com 7 dias de movimentação dentária induzida. Porém, não se constatou diferença estatisticamente significativa entre machos e fêmeas em nenhum grupo analisado ($p>0,05$).

Nas raízes DV e DL, de maneira geral, as reabsorções apareceram com maiores dimensões nos períodos de 7 e 9 dias de movimentação dentária, quando comparados ao grupo controle ($p\leq 0,05$). Tanto nos machos quanto nas fêmeas, as reabsorções mostraram-se com maior dimensão na raiz DV no período de 9 dias de movimentação dentária induzida, sem que fossem estatisticamente diferentes entre os gêneros dentro dos períodos analisados ($p>0,05$) (**Tabela II, Figura 5**).

Determinou-se, ainda, a área total do ligamento periodontal no terço cervical de cada raiz do primeiro molar murino nos cortes transversais. A partir deste valor, quantificou-se a dimensão das áreas hialinas segmentares no ligamento (**Tabela III**).

O ligamento periodontal da raiz MV, praticamente em todos os períodos experimentais, não apresentou áreas hialinas segmentares. Apenas nos machos com 9 dias de movimentação foi encontrada área hialina em 0,31% do ligamento periodontal ($p>0,05$).

As áreas hialinas estavam presentes em todos os períodos experimentais nas raízes DV e DL e, estatisticamente significativa em relação ao grupo controle ($p\leq 0,05$), (**Tabela III, Figura 6**). No período de 3 dias de aplicação de força, as áreas hialinas foram significativamente maiores do que nos outros períodos de aplicação de força, porém iguais entre os machos e as fêmeas ($p>0,05$).

Frequência das reabsorções radiculares

Na análise semiquantitativa determinou-se a frequência entre machos e fêmeas de reabsorções radiculares encontradas no terço cervical das raízes do primeiro molar murino nos cortes transversais (**Tabela IV**).

Analisando os dados como um todo, a frequência de reabsorção radicular é maior nos períodos de 7 e 9 dias de movimentação dentária induzida. Esta frequência foi maior na raiz DV, no período de 7 dias, de 3:5 dos machos e 4:5 das fêmeas; e no período de 9 dias, 100% dos animais apresentaram reabsorções radiculares.

DISCUSSÃO

Quanto ao modelo experimental

Nos ratos, o primeiro molar superior esquerdo foi o dente movimentado pela ativação de uma mola ancorada nos incisivos. Os molares murinos não apresentam rizogênese contínua e esta característica, associada à morfologia radicular favorável, permite a extrapolação para humanos de resultados obtidos neste modelo experimental de movimentação dentária induzida, considerando-se as limitações inerentes a qualquer metodologia em animal experimental. Apesar de sua dentição diferir da humana, por serem monofiodontes e seus incisivos apresentarem crescimento contínuo, os molares assemelham-se aos dos humanos, guardando as mesmas proporções de tamanho e outras peculiaridades anatômicas, o que permite seu uso nesses tipos de experimentos ^{4,7,12,47,48,49}.

O modelo de movimentação dentária induzida em ratos é de extrema importância para a especialidade da Ortodontia, uma vez que é um eficiente modelo de estudo de remodelação óssea e de reabsorções radiculares. Este modelo permite analisar diferentes variáveis, como a influência de alterações locais e sistêmicas e o uso de drogas, e transportar estes resultados com grande segurança para seres humanos na prática diária da Ortodontia.

O modelo experimental para movimentação dentária induzida com dispositivo, idealizado por Heller e Nanda (1979) ⁸ e aperfeiçoado por pequenas mudanças em sua confecção ¹², apresenta uma ação exclusivamente dentária na movimentação obtida, produzindo um movimento de inclinação mesial do primeiro molar e sem interferir ou aplicar forças nas suturas que estão presentes no arcabouço craniofacial murino.

Este trabalho objetivou avaliar as possíveis interferências que a diferença de gêneros poderia apresentar na movimentação dentária em condições sistêmicas normais. Para tanto, utilizou-se um campo microscópico bastante privilegiado, com os cortes analisados em sentido transversal, o que permitiu uma visão ampla de todo perímetro das raízes presentes, em média cinco, proporcionando condições de comparação com exuberância de todos os fenômenos biológicos que envolveram a movimentação dentária induzida. Os cortes transversais permitem ainda uma visão direta do osso alveolar que está contido entre as cinco raízes que o primeiro molar em média possui, e permite também no mesmo campo de visão a avaliação do osso cortical. Desta forma, todas estas estruturas podem ser analisadas simultaneamente e comparadas com as mesmas estruturas no lado

contralateral (lado que não sofreu a movimentação dentária induzida), constituindo assim um controle precioso das reações biológicas encontradas. No plano de corte longitudinal não é possível a visualização de todas as raízes ao mesmo tempo, tão pouco a análise simultânea de regiões anatômicas diferentes, como o osso cortical e medular.

Três raízes se apresentaram anatomicamente constantes e semelhantes entre os animais, sendo assim classificadas de raízes estáveis ⁴⁶. As demais raízes classificadas como instáveis poderiam estar muitas vezes ausentes. A análise destas raízes poderia trazer dados inconsistentes, já que o tamanho e a forma influenciam na intensidade e na reação dos tecidos diante das forças ortodônticas e na produção de reabsorções radiculares.

Trabalhos anteriores ^{10,12,14,50,51} identificaram a área inter-radicular como sendo uma região de maior concentração de forças, apresentando maior exuberância nos fenômenos da movimentação dentária induzida e reabsorções radiculares. No modelo experimental em ratos pôde-se determinar áreas de forças intensas na raiz distovestibular e forças moderadas na raiz mesiovestibular em cortes longitudinais ¹². Fracalossi (2007) ⁴⁶, avaliando cortes transversais, identificou como raízes estáveis a mesiovestibular (MV), a distovestibular (DV) e a distolingual (DL), sendo a primeira exposta durante a movimentação dentária induzida, às forças moderadas e as duas últimas às forças intensas (**Figura 2**).

Quanto aos resultados

Homens e mulheres são atendidos diariamente pelos clínicos e a maioria deles nunca pensou em cumprir protocolos distintos de terapia ortodôntica para os diferentes gêneros. Seria a melhor atitude, pois apesar da indefinição da literatura especializada, não há evidências científicas sustentáveis que mostrem diferenças na biologia da movimentação dentária induzida entre homens e mulheres em condições fisiológicas normais. Os resultados deste trabalho refletem diretamente esta expectativa, não há diferenças na movimentação dentária induzida entre machos e fêmeas em modelo experimental em ratos.

Justamente modelos experimentais similares utilizados em pesquisa, que visam a analisar os fenômenos biológicos diante da movimentação dentária, deram origem a alguma confusão na literatura. Estes trabalhos devem ser analisados criteriosamente, pois estes modelos levam, na maioria das vezes, os animais a condições biológicas extremas que não refletem a realidade da clínica ortodôntica. Doses excessivas de corticóides ⁵², procedimentos como ovariectomias, simulando o período de menopausa ¹¹, e drogas

administradas inadequadamente e por longos períodos de tempo ⁵³, podem influenciar o turnover ósseo alterando os processos apositivos e reabsortivos, influenciando sobremaneira a movimentação dentária desejada. Seres humanos nestas condições estariam longe da clínica ortodôntica e mais preocupados com sua condição médica.

Haruyama *et al.* (2002) ⁴¹ para estudarem as variações da movimentação dentária durante o ciclo menstrual em ratas, utilizaram um expansor sobre os primeiros molares murinos, deslocando-os para a vestibular. O design do aparelho denota um forte efeito ortopédico, incluindo uma provável disjunção da sutura palatina mediana ⁵⁴. Os resultados não mostraram diferença estatisticamente significativa na passagem de um estágio para o outro durante o ciclo menstrual. A diferença foi significativa apenas entre o primeiro (estro) e o último estágio do ciclo menstrual (proestro) na quantidade de movimentação dentária, sendo 0.2mm maior no estro. Estes resultados podem, ainda, estar influenciados por movimentos dentários ocorridos em contexto ortopédico ósseo-dependente, ou seja, a movimentação pode ter sido predominantemente óssea e não dentária, já que o dispositivo utilizado poderia ter provocado disjunção da sutura palatina. Em outras palavras, o modelo experimental não parece ter sido o mais adequado para fundamentar estas conclusões.

Trabalhos clínicos que se propõem a analisar a prevalência de reabsorção radicular entre gêneros também são inconsistentes na metodologia empregada. Os critérios adotados não são padronizados, utilizando diferentes tomadas radiográficas para a análise das reabsorções radiculares e diversas técnicas de tratamento são utilizadas, aplicando discrepantes intensidades de forças por diferentes períodos de tempo. Blake *et al.* (1995) ³³, comparando radiograficamente reabsorções radiculares entre homens e mulheres tratados ortodonticamente, verificaram maior reabsorção em homens apenas no incisivo lateral inferior, sendo logicamente difícil a justificativa para tal fato.

A falta de segurança promovida pela literatura leva os clínicos a aventarem razões pouco prováveis para seus casos de reabsorção radicular. Mollenhauer (1988) ⁵⁵, em carta enviada a uma revista, sugeriu a possibilidade de um paciente ter apresentado reabsorções radiculares devido à terapia com esteróides anabolizantes. No ano seguinte, Cadell ⁵⁶, baseando-se em Mollenhauer ⁵⁵, também aventou a hipótese de uma paciente ter apresentado reabsorções radiculares após uso de altas doses de progesterona. Porém, em sua carta à revista, o autor afirma ter usado elásticos verticais na sua terapia ortodôntica, após a realização de cirurgia ortognática. Elásticos intermaxilares verticais podem aumentar muito a força aplicada aos dentes; e fatores como a intensidade de força, as

anatomias óssea e radicular podem aumentar a frequência de reabsorção dentária ^{38,39}. Além disto, muitos destes trabalhos realizaram o diagnóstico das reabsorções radiculares através de radiografias panorâmicas, impróprias para este fim.

Nesta pesquisa comparou-se e avaliou-se ao mesmo tempo três raízes do primeiro molar murino. A raiz MV, mais volumosa, por vezes apresentou baixa frequência de reabsorção radicular (**Tabela IV**) que, quando presente, era de pequena dimensão (**Tabela II**). Raízes com dimensões maiores e mais arredondadas apresentam maior distribuição das forças aplicadas. Este fato comprovou-se, pois não foi encontrada hialinização do ligamento periodontal nas raízes MV tanto no gênero masculino como no feminino, nos diferentes períodos experimentais (**Tabela III**). A presença de tecido hialinizado dentro do ligamento periodontal é um sinal microscópico da compressão do ligamento periodontal em excesso, resultado da aplicação intensa de forças.

Quando estas forças são intensas e prolongadas, as células que revestem as raízes dentárias, os cementoblastos, são agredidas. Os cementoblastos protegem a superfície radicular porque não possuem receptores para os mediadores que participam da remodelação óssea ^{57,58,59}. A maioria das reabsorções radiculares externas apresenta, como fenômeno inicial, a destruição ampla da camada de cementoblastos, desnudando a superfície mineralizada de dentina e a expondo à ação das unidades osteorremodeladoras ^{4,60}. Desta forma, forças ortodônticas mal dimensionadas podem ter como resultado indesejado reabsorções radiculares.

Este fenômeno reabsortivo pôde ser comprovado com exuberância na raiz DV, nos períodos de 7 e 9 dias de movimentação (**Figura 5**). Tanto a dimensão (**Tabela II**) quanto a frequência (**Tabela IV**) são maiores que as das outras raízes. Explica-se este resultado pela sua característica anatômica peculiar, suas dimensões são diminutas em relação à raiz MV e na sua face mesial, invariavelmente há um platô que favorece ainda mais a concentração de forças (**Figura 2**). No terceiro dia de movimentação há evidência clara da grande incidência de forças na face mesial, tanto da raiz DV como da raiz DL, com a presença de grandes áreas hialinas segmentares (**Tabela III, Figura 6**).

Mais uma vez não ocorreu diferença estatisticamente significativa nas dimensões das reabsorções encontradas nesta raiz entre ambos os gêneros e a frequência foi idêntica aos nove dias, em 100% dos animais (**Tabela IV**), mostrando que até o momento, fatores locais são importantes causas de reabsorções radiculares, como evidenciou Furquim (2002) ³⁹, em estudo realizado em dentes humanos.

A raiz DL também não apresentou diferença estatisticamente significativa nos parâmetros analisados entre machos e fêmeas. Os resultados reforçam a influência anatômica nas reabsorções radiculares (**Figura 5**). Suas dimensões são semelhantes às da DV, porém seu formato é mais circular, promovendo uma distribuição de forças mais uniforme em suas paredes (**Figura 2**). Desta forma, a dimensão (**Tabela II**) e frequência (**Tabela IV**) de reabsorções encontradas são maiores que as da MV, mas menores que as da DV (**Tabela II e IV**) – resultado confirmado pelos valores intermediários encontrados nas áreas hialinas segmentares, no período de 3 dias de movimentação (**Tabela III e Figura 6**).

Considerando-se a variabilidade das taxas hormonais cíclicas das mulheres e as características marcantes de cada faixa etária, chegou-se a supor que o gênero feminino estaria mais predisposto às reabsorções dentárias. Mas, provavelmente, estas variações cíclicas ocorrem dentro de uma faixa uniforme nos seus extremos, determinando uma regularidade no processo.

O fato é que os resultados deste estudo não evidenciaram diferenças microscópicas consistentes entre machos e fêmeas quanto à maior frequência e severidade de reabsorção dentária, corroborando com outros estudos que analisaram as diferenças entre os gêneros ^{4,11,32,35,36,61} e demonstrando que variações hormonais intergêneros não interferem na clínica ortodôntica.

CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos, pôde-se concluir que o gênero não interfere nos fenômenos teciduais da movimentação dentária induzida e, ao mesmo tempo, não aumenta a dimensão nem a frequência das reabsorções radiculares associadas.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho contou com o apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). Agradecemos à histotécnica Sra. Fátima Aparecida Silveira, do serviço de Patologia da Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. REITAN K. Effects of force, magnitude and direction of tooth movement on different alveolar bone types. *Angle Orthod* 1964; 34: 244-55.
2. MOSTAFA Y, WEAKS-DYBVIG M, OSDOBY P. Orchestration of tooth movement. *Am J Orthod* 1983; 83: 245-50.
3. CUOGHI OA. Avaliação macro e microscópica dos primeiros momentos da movimentação dentária induzida em macacos da espécie *Cebus apella* [tese]. Bauru: Universidade de São Paulo; 1997.
4. CONSOLARO A. Reabsorções dentárias nas especialidades clínicas. 2. ed. Maringá: Dental Press, 2005: 615.
5. SANDSTEDT C. 1901. [*Nagra bidrag til tandregleringens teori*, P. A. Nordstedt & Stoner, Stockholm] apud DAVIDOVITCH, Z. Tooth movement. *Crit Rev Oral Biol Med* 1991; 2: 411-50.
6. OPPENHEIM A. Tissue changes, particularly of the bone, incident to tooth movement. *Am J Orthod* 1911; 3: 57-67.
7. REITAN K, KVAM E. Comparative behavior of human and animal tissue during experimental tooth movement. *Angle Orthod* 1971; 41: 1-14.
8. HELLER IJ, NANDA R. Effect of metabolic alteration of periodontal fibers on tooth movement: an experimental study. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1979; 75: 239-258.
9. HERZBERG, B. Bone changes incident to orthodontic tooth movement in man. *J. Am Dent Assoc* 1932; 19: 1777-1788.
10. PEREIRA AAC. Avaliação microscópica da influência de anticoncepcional e gravidez na movimentação dentária induzida, em especial nos fenômenos da reabsorção dentária [dissertação]. Bauru: Universidade de São Paulo; 1995.
11. PEREIRA AAC. Influência da ovariectomia na movimentação dentária induzida: avaliação microscópica [tese]. Bauru: Universidade de São Paulo; 2000.
12. MARTINS-ORTIZ MF. Influência dos bisfosfonatos na movimentação dentária induzida, na frequência e nas dimensões das reabsorções radiculares associadas [tese]. Bauru: Universidade de São Paulo; 2004.
13. NORTON LA, BURSTONE CJ. The biology of tooth movement. Boca Raton: CRC Press, 1989.

14. VASCONCELOS MHF, PEREIRA AAC, TAVEIRA LAA, CONSOLARO A. A histological study of tooth movement in rats under contraceptive use. In: DAVIDOVITCH, Z.; MAH, J. (Ed.). Biological mechanisms of tooth eruption, resorption and replacement by implants. Boston: Harvard Society or the Advancement of Orthodontics, 1998: 539-543.
15. PIÑERA K. Avaliação microscópica das estruturas periodontais e morfologia óssea alveolar em ratos ovariectomizados [dissertação]. Bauru: Universidade de São Paulo; 1998.
16. MAZZIEIRO ET. Bisfosfonato e movimentação dentária induzida: avaliação microscópica de seus efeitos [tese]. Bauru: Universidade de São Paulo; 1999.
17. CONSOLARO A. Biologia da movimentação dentária: Princípios básicos aplicados à clínica. In: Interlandi S: Ortodontia: bases para a iniciação. São Paulo: Artes Médicas, 1999: 437-49.
18. STOREY E. Bone changes associated with tooth movement, the influence of the menstrual cycle on the rate of tooth movement. Aust J Dent 1954; 58: 80-8.
19. SPEROFF L, GLASS RH, KASE NG. Biossíntese, metabolismo e mecanismo de ação dos hormônios. In: SPEROFF L, GLASS RH, KASE NG. Endocrinologia ginecológica clínica e infertilidade. São Paulo: Manole, 1991: 1-58.
20. CLARK JH, SCHRADER WT, O'MALLEY. Mechanism of action of steroid hormones. In: WILSON, JD; FOSTER WD; ed. William text book of endocrinology. 8 ed. Philadelphia: WB Saunders, 1992: 35-90.
21. ERIKSEN EF, COLVARD DS, BERG NJ, GRAHAM ML, MANN KG, SPELSBERG TC, RIGGS LB. Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblast-like cells. Science 1988; 241:84-6.
22. TYROVOLA JB, SPYROPOULOS MN. Effects of drugs and systemic factors on orthodontic treatment. Quintessence Int 2001; 32: 365-371.
23. BAGI CM, MILLER SC. Comparison of osteopenic changes in cancellous bone induced by ovariectomy and/or immobilization in adult rats. Anat Rec 1994; 239: 243-54.
24. BREZNIAK N, WASSERSTEIN A. Root resorption after orthodontic treatment: Part 2. Literature review. Am J Orthod Dentofacial Orthop 1993; 103: 138-46.
25. MASSLER M, PERREAULT JG. Root resorption in the permanent teeth of young adults. J Dent Child 1954; 21:158-64.

26. KENNEDY DB, JOONDEPH DR, OSTERBERG SK, LITTLE RM. The effect of extraction and orthodontic treatment on dentoalveolar support. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1983; 84: 183-90.
27. McFADDEN WM, ENGSTRÖM C, ENGSTRÖM H, ANHOLM JM. A study of the relationship between incisor intrusion and root shortening. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1989; 96: 390-6.
28. GOLDIN B. Labial root torque: effect on the maxilla and incisor root apex. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1989; 95:208-19.
29. NEWMAN WG. Possible etiologic factors in external root resorption. *Am J Orthod* 1975; 67: 522-39.
30. BREZNIAK N, WASSERSTEIN A. Orthodontically induced inflammatory root resorption. Part II: The clinical aspects. *Angle Orthod* 2002; 72: 180-4.
31. LINGE L, LINGE BO. Patient characteristics and treatment variables associated with apical root resorption during orthodontic treatment. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1991; 99: 35-43.
32. BECK BW, HARRIS EF. Apical root resorption in orthodontically treated subjects: analysis of edgewise and light wire mechanics. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1994; 105: 350-61.
33. BLAKE M, WOODSIDE DG, PHAROAH MJ. A radiographic comparison of apical root resorption after orthodontic treatment with the edgewise and speed appliances. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1995; 108: 76-84.
34. KJAER I. Morphological characteristics of dentitions developing excessive root resorption during orthodontic treatment. *Eur J Orthod* 1995; 16: 25-34.
35. PARKER RJ, HARRIS EF. Directions of orthodontic tooth movements associated with external apical root resorption of the maxillary central incisor. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1998; 114: 677-83.
36. SAMESHIMA GT, SINCLAIR PM. Predicting and preventing root resorption: Part I. Diagnostic factors. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2001; 119: 505-10.
37. SAMESHIMA GT, SINCLAIR PM. Predicting and preventing root resorption: Part II. Treatment factors. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2001; 119: 511-5.
38. OPPENHEIM A. Biologic orthodontic therapy and reality. *Angle Orthod* 1936; 6: 153-183.

39. FURQUIM LZ. Perfil endocrinológico de pacientes ortodônticos com e sem reabsorções dentárias: correlação com a morfologia radicular e da crista óssea alveolar [tese]. Bauru: Universidade de São Paulo; 2002.
40. CONSOLARO A. Sobre alguns aspectos metodológicos de pesquisas em movimentação dentária induzida e das reabsorções dentárias: uma proposta de guia e cuidados para análise de trabalhos. Dental Press 2004; 9: 104-9.
41. HARUYAMA N, IGARASHI K, SAEKI S, OTSUKA-ISOYA M, SHINODA H, MITANI H. Estrous-cycle-dependent variation in orthodontic tooth movement. J Dent Res 2002; 81: 406-10.
42. HARSTFIEID JK, EVERETT ET, AL-QAWASMI RA. Genetic factors in external apical root resorption and orthodontic treatment. Crit Rev Oral Biol Med 2004; 15: 115-22.
43. FANTONI DT, CORTOPASSI SRG. Manual para técnicas em Biotério. FINEP-COBEA, 1996.
44. HOUSTON WJB. A new design of rat mouth prop. J Dent Res 1964; 43: 458.
45. SALES CLF. Avaliação dos efeitos do glutraldeído sobre os tecidos pulpares e periapicais após pulpotomias em molares de ratos: estudo microscópico [dissertação]. Bauru: Universidade de São Paulo; 1989.
46. FRACALOSSO ACC. Análise da movimentação dentária induzida em ratos: influência do alendronato nas reabsorções dentárias, estudo comparativo em cortes transversais e longitudinais e avaliação microscópica em diferentes períodos de observação [dissertação]. Bauru: Universidade de São Paulo; 2007.
47. FARRIS EJ, GRIFFITH JQ. The rat in laboratoty investigation. New York: Hafner Publishing Co, 1963: 104-65.
48. SCHOUR I, MASSLER M. The teeth. In: FARRIS EJ, GRIFFITH JQ. The rat in laboratoty investigation. New York: Hafner Publishing Co, 1963: 104-65.
49. PORTER G. The norway rat (*Rattus norvegicus*). In: LANE-PETTER W. The UFAW handbook on the care and manegement of laboratory animals. London: Livingstone, 1967: 353-90.
50. BRUDVIK P, RYGH P. The initial phase of orthodontic root resorption incident to local compression of the periodontal ligament. Eur J Orthod 1993; 15: 249-63.
51. BRUDVIK P, RYGH P. Multinucleated cells remove the main hyalinized tissue and start resorption of adjacent root surfaces. Eur J Orthod 1994; 16: 265-73.

-
52. ASHCRAFT, MB, SOUTHARD KA, TOLLEY, EA. The effect of corticosteroid-induced osteoporosis on orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1992; 102: 310-9.
 53. GIUNTA D, KELLER J, NIELSEN FF, MELSEN B. Influence of indomethacin on bone turnover related to orthodontic tooth movement in miniature pigs. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1995; 108: 361-366.
 54. ENNES JP. Análise morfológica da sutura palatina mediana de ratos, de coelhos, de macacos e de homens em diferentes fases do desenvolvimento cronológico [tese]. Bauru: Universidade de São Paulo; 2002.
 55. MOLLENHAUER B. Warning about anabolic steroids during orthodontic treatment. *Aust Orthodont J* 1988; 10: 264.
 56. CADELL WB. Steroids and orthodontic treatment. *Aust Orthodont J* 1989; 11: 130.
 57. LINDSKOG S, HAMMARSTRÖM L. Comparative effects of parathyroid hormone on osteoblasts and cementoblasts. *J Clin Periodontol* 1987; 14: 386-389.
 58. CHO MI, LIN WL, GARANT PR. Occurrence of epidermal growth factor-binding sites during differentiation of cementoblasts and periodontal ligament fibroblasts of young rat: a light and electron microscopic radioautographic study. *Anat Rec* 1991; 231: 14-24.
 59. TENORIO D, HUGHES FJ. An immunohistochemical investigation of the expression of parathyroid hormone receptors in rat cementoblast. *Archs Oral Biol* 1996; 41: 299-305.
 60. RODAN GA, MARTIN TJ. Role of osteoblasts in hormonal control of bone resorption: a hypothesis. *Calcif Tissue Int* 1981; 33: 349-351.
 61. PHILLIPS JR. Apical root resorption under orthodontic therapy. *Angle Orthod* 1955; 25: 1-22.

Tabela I. Distribuição dos animais no trabalho, relacionando-se o gênero e o número de animais por grupo

Grupos experimentais						
GÊNERO	S/ MDI	3 DIAS	5 DIAS	7 DIAS	9 DIAS	TOTAL
♂	5	5	5	5	5	25
♀	5	5	5	5	5	25
TOTAL	10	10	10	10	10	50

Tabela II. Média das porcentagens de reabsorção radicular, de acordo com o período de movimentação dentária induzida, gênero e raízes analisadas

Reabsorção radicular (%)						
RAÍZES	GÊNERO	S/ MDI	3 DIAS	5 DIAS	7 DIAS	9 DIAS
MV	♂	0	0	0,12	0	0,08
	♀	0	0	0	0,28	0
DV	♂	0	0	0	0,94*	2,96*
	♀	0	0,13	0	1,52*	3,24*
DL	♂	0,09	0	0	1,15*	1,23*
	♀	0	0,13	0,09	1,49*	1,12*

* Estatisticamente significativa em relação ao grupo controle em cada raiz analisada ($p \leq 0,05$)

Tabela III. Média das porcentagens de área hialina periodontal, de acordo com o período de movimentação dentária induzida, gênero e raízes analisadas

Área hialina periodontal (%)						
RAÍZES	GÊNERO	S/ MDI	3 DIAS	5 DIAS	7 DIAS	9 DIAS
MV	♂	0	0	0	0	0,31
	♀	0	0	0	0	0
DV	♂	0	6,19*	2,87*	1,80*	1,77*
	♀	0	6,00*	2,08*	3,37*	1,83*
DL	♂	0	2,69*	2,17*	1,93*	1,23*
	♀	0	3,18*	1,87*	1,92*	1,19*

* Estatisticamente significante em relação ao grupo controle em cada raiz analisada (p≤0,05)

Tabela IV. Frequência de reabsorções radiculares encontradas em cada grupo, de acordo com o período de movimentação dentária induzida, gênero e raízes analisadas

Frequência de reabsorção radicular						
RAÍZES	GÊNERO	S/ MDI	3 DIAS	5 DIAS	7 DIAS	9 DIAS
MV	♂	0:5	0:5	1:3	0:5	3:5
	♀	0:5	0:5	0:5	2:5	0:5
DV	♂	0:5	0:5	0:5	3:5	5:5
	♀	0:5	1:5	0:5	4:5	5:5
DL	♂	3:5	0:5	0:5	2:5	2:5
	♀	0:5	1:5	1:5	3:5	3:5

Figura 1: **A** – Animal anestesiado posicionado na mesa operatória para instalação do dispositivo utilizado na movimentação do primeiro molar (Houston, 1964) ⁴⁴. **B** – Desenho do dispositivo utilizado (Brudvik e Rygh, 1993) ⁵⁰. **C** – Mola instalada entre o primeiro molar e os incisivos murino (Martins-Ortiz, 2004) ¹².

Figura 2: Primeiro molar superior esquerdo (vista oclusal). **A** – Esquema representativo. **B** – Corte microscópico transversal do primeiro molar murino. **MV** – Raiz mesiovestibular. **DV** – Raiz distovestibular. **DL** – Raiz distolingual (Coloração – HE, Objetiva – 4x).

Figura 3: Corte transversal da raiz distolingual (DL) do primeiro molar murino em grupo experimental com 9 dias de movimentação dentária induzida. Aplicação do *software* KS 300, versão 3.0 da Zeiss para histomorfometria. **A** – Área transversal radicular correspondente ao cimento e à dentina. **B** – * Área transversal das reabsorções radiculares encontradas (Coloração – HE, Objetiva – 10x) (Fracalossi, 2007) ⁴⁶.

Figura 4: Corte transversal da raiz distolingual (DL) do primeiro molar murino em grupo experimental com 3 dias de movimentação dentária induzida. Aplicação do *software* KS 300, versão 3.0 da Zeiss para histomorfometria. **A** – Área transversal do ligamento periodontal. **B** – * Área transversal dos tecidos hialinos segmentares periodontais encontrados (Coloração – HE, Objetiva – 10x) (Fracalossi, 2007) ⁴⁶.

Figura 5: Média das porcentagens de reabsorção radicular na raiz distovestibular em machos (DV-M) e fêmeas (DV-F); e na raiz distolingual em machos (DL-M) e fêmeas (DL-F), nos diferentes períodos de movimentação dentária induzida. * - Estatisticamente significante em relação ao grupo controle ($p \leq 0,05$).

Figura 6: Média das porcentagens de área hialina periodontal na raiz distovestibular em machos (DV-M) e fêmeas (DV-F); e na raiz distolingual em machos (DL-M) e fêmeas (DL-F), nos diferentes períodos de movimentação dentária induzida. * - Estatisticamente significante em relação ao grupo controle ($p \leq 0,05$).

CAPÍTULO III

INFLUÊNCIA DOS BISFOSFONATOS NA DENSIDADE ÓSSEA ALVEOLAR: ANÁLISE HISTOMORFOMÉTRICA

RESUMO

Objetivou-se neste trabalho analisar por histomorfometria a influência do bisfosfonato do tipo alendronato na densidade óssea alveolar. Para tanto, 18 ratos machos da linhagem *Wistar* foram divididos igualmente no grupo controle, que não recebeu alendronato e no grupo experimental que recebeu a medicação na dosagem de 1mgP/Kg desde a vida intrauterina, através das mães e posteriormente por via bucal até os três meses de idade no final do período experimental. Foi determinada, por meio de histomorfometria, a densidade óssea alveolar maxilar em cortes transversais na região entre as raízes do primeiro molar murino. Para tanto, uma grade contendo 1.200 pontos foi utilizada para se determinar as áreas de tecido ósseo e as áreas medulares. A quantificação foi realizada pelo programa Image J 1.34s. Para análise dos resultados aplicou-se o teste *t-student* para comparação entre os grupos controle e experimental, sendo considerada diferença significativa $p \leq 0,05$. Os resultados revelaram que não houve diferença estatisticamente significativa na densidade óssea alveolar entre os animais que receberam alendronato e o grupo controle ($p=0,3754$). De acordo com a metodologia utilizada, pôde-se concluir que o bisfosfonato do tipo alendronato não altera morfológicamente a qualidade óssea alveolar, mantendo as características estruturais e mecânicas do tecido em animais saudáveis.

Palavras-chave: Bisfosfonatos, alendronato, histomorfometria, densidade óssea, osso alveolar.

INTRODUÇÃO

A ação dos bisfosfonatos

Os pirofosfatos (P-O-P), os precursores dos bisfosfonatos, são conhecidos pelos químicos desde o século XIX e sua síntese pioneira ocorreu em 1865 na Alemanha, por Nenschutkin [1] •. As primeiras utilizações dos pirofosfatos e bisfosfonatos foram de natureza industrial como agentes anticorrosivos, emolientes e preventivos da deposição de carbonato de cálcio em encanamentos. Depois se comprovou que eram efetivos no controle da formação e dissolução *in vitro* do fosfato de cálcio bem como na mineralização e reabsorção óssea *in vivo*, iniciando então, sua utilização terapêuticamente em inúmeras doenças. Os pirofosfatos são reguladores fisiológicos da calcificação e reabsorção óssea, naturalmente presentes no soro e na urina. A ação dos bisfosfonatos deve-se à sua semelhança estrutural com este grupo de compostos [2,3].

• HISTÓRIA DOS BISFOSFONATOS

Os pirofosfatos inorgânicos são reguladores fisiológicos da calcificação e reabsorção óssea e a não precipitação de fosfato de cálcio no plasma e na urina pode ser atribuída à sua atividade inibidora. Eles impedem as calcificações ectópicas nas artérias, pele e em outros órgãos. Porém, os efeitos terapêuticos não se mostravam satisfatórios pela sua inatividade quando administrados via bucal e à rápida hidrólise pela via parenteral.

A incapacidade do pirofosfato de inibir a reabsorção óssea induziu o desenvolvimento de análogos resistentes à ação enzimática, como os bisfosfonatos. Eles contêm ligações estáveis P-C-P em vez de ligações lábeis P-O-P e mantêm as propriedades antidesmineralizantes do pirofosfato, mas continuam resistentes à hidrólise. A síntese pioneira ocorreu em 1865, na Alemanha, por NENSCHUTKIN. As primeiras utilizações dos pirofosfatos e bisfosfonatos foram industriais como anticorrosivos, emolientes e preventivos da deposição de carbonato de cálcio em encanamentos. Depois comprovou-se que eram efetivos no controle da formação e dissolução do fosfato de cálcio, bem como na mineralização e reabsorção óssea, iniciando-se sua utilização terapêutica. Ainda hoje os bisfosfonatos são utilizados como adesivos, anti-oxidantes, catalisadores, inibidores de corrosão, lubrificantes, aditivos para fluidos hidráulicos e combustíveis.

No início da década de 60 o suíço FLEISH e colegas incrementaram a utilização terapêutica dos bisfosfonatos. Após três décadas de pesquisas os bisfosfonatos tornaram-se indispensáveis no tratamento de doenças ósseas benignas e malignas. São potentes inibidores da reabsorção óssea e efetivos na redução das concentrações séricas de cálcio em pacientes com hipercalcemia maligna. Constituem uma importante modalidade de tratamento para metástases ósseas, reduzindo a quantidade e o índice de complicações esqueléticas do mieloma múltiplo e do câncer de mama avançado. Aliviam a dor óssea causada por metástases de vários tumores sólidos com consequente aumento da qualidade de vida. Nos dias atuais, milhões de pessoas se beneficiam dos bisfosfonatos no controle da osteopenia/osteoporose.

A descoberta de que os bisfosfonatos podiam inibir a reabsorção óssea foi realizada na década de 1960 [4,5], após tentativas para identificar agentes que fossem semelhantes aos pirofosfatos e que pudessem também regular a calcificação óssea, sendo assim, potencialmente úteis para a prevenção da osteoporose, artrites e doenças osteolíticas, auxiliando na prevenção de metástases ósseas em neoplasias malignas.

Dentre os bisfosfonatos desenvolvidos para o tratamento de doenças ósseas destacam-se o alendronato, o clodronato, o etidronato, o ibandronato, o incadronato, o pamidronato, o risedronato, o zoledronato, entre outros [6,7]. Cada droga apresenta uma estrutura físico-química peculiar e função biológica específica e os resultados de avaliações experimentais de um bisfosfonato não podem ser extrapolados de um para outro tipo [6].

O alendronato sódico é um tipo de bisfosfonato amplamente utilizado na medicina, no controle da osteopenia, prevenindo a osteoporose humana e fraturas em osteoporose pós-menopausal [8,9]. Além disto, estas drogas diminuem o turnover ósseo na Doença de Paget, reduzindo a perda óssea em pacientes com a doença [1,6,7]. A utilização dos bisfosfonatos em pacientes com metástases tem reduzido significativamente fraturas ósseas, hipercalcemia maligna, necessidade de radioterapia e cirurgia óssea decorrentes da neoplasia [10,11,12].

Os bisfosfonatos que contêm nitrogênio em sua molécula, como o alendronato, são mais potentes na inibição da reabsorção óssea *in vivo* quando comparados aos que não possuem este elemento químico em sua composição [13]. Estes bisfosfonatos nitrogenados reduzem o recrutamento de células clásticas e induzem os osteoblastos na produção de um fator inibidor para clastos [14,15]. Além disto, eles atuam na inibição da farnesil difosfato sintase, uma enzima chave da via do mevalonato para síntese do colesterol [16,17]. Embora não esteja esclarecido o mecanismo desta inibição enzimática [13], sugere-se que a farnesil difosfato sintase seja o maior alvo farmacológico dos bisfosfonatos nitrogenados nos clastos *in vivo* [17,18]. Esta inibição resultaria em desregulação do transporte intracelular, da organização do citoesqueleto e da proliferação celular, levando à inibição da função do clasto [14, 15]. A ação do alendronato induz à apoptose dos clastos e diminui a ação destas células no processo de reabsorção óssea (**Figura 1**).

O presente estudo teve o objetivo de analisar a densidade óssea na maxila de ratos submetidos à administração de bisfosfonato, do tipo alendronato, administrado desde a vida intrauterina.

MATERIAL E MÉTODOS

A amostra deste estudo foi constituída de 18 ratos machos albinos da linhagem *Wistar (Rattus norvegicus)*, com 90 dias de vida, pesando em média 300g. Estes animais foram obtidos no Biotério da Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo. O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética desta mesma instituição.

Os animais foram mantidos dentro de gaiolas, com temperatura média de 25°C, iluminação natural, ambiente limpo e arejado [19]. A alimentação constitui-se de ração apropriada (Guabi – Nutrilabor, Campinas, Brasil) e água, fornecidos *ad libitum*.

O *grupo controle* foi constituído por nove animais não medicados com alendronato. O *grupo experimental* foi constituído por nove animais submetidos à medicação com alendronato desde a vida intrauterina até o final do experimento, aos três meses de vida.

O medicamento foi fracionado para a obtenção da dosagem compatível à de humanos (1mgP/Kg) e administrado em forma de solução por via gavagem, primeiro às mães e após o nascimento aos animais experimentais, por meio de seringas acopladas a sondas uretrais de 7cm, sempre no mesmo período do dia. A cânula da sonda era facilmente introduzida pela garganta do animal e sem risco de regurgitação do medicamento. O bisfosfonato administrado foi o alendronato sódico (Alendil – Farmoquímica, Rio de Janeiro, Brasil), duas vezes por semana [20], com intervalos de três dias [21].

Ao término dos períodos experimentais, os animais foram sacrificados com dose letal da mistura anestésica cloridrato de quetamina 100mg/ml (Dopalen – Vetbrands, Jacareí, Brasil), e do relaxante muscular cloridrato de xilazina 20mg/ml (Anasedan – Vetbrands, Jacareí, Brasil) e, em seguida, procedeu-se à decapitação e dissecação, removendo-se os componentes epiteliais e musculares circunjacentes à maxila. As maxilas foram fixadas em formol tamponado 10% por dois dias, desmineralizadas em solução de Morse (citrato de sódio e ácido fórmico em igual volume) por uma semana e finalmente incluídas em parafina.

Os cortes foram realizados no sentido transversal, na espessura de 4µm e corados com hematoxilina de Harris e eosina de Lison. A análise dos cortes foi realizada em microscópio óptico, no terço cervical das raízes do primeiro molar superior esquerdo.

Análise histomorfométrica

Para a histomorfometria, as imagens foram captadas por um microscópio Zeiss Axioskop II, na objetiva com aumento de dez vezes (Carl Zeiss AG, Oberkochen, Alemanha) e digitalizadas por uma câmera CCD-IRIS RGB (Sony Corp., Tokyo, Japão), conectada a um microcomputador.

Foram realizados cortes seriados no sentido transversal, na espessura de 4µm. A cada 20µm foi coletado um corte para a histomorfometria, totalizando dez campos por animal. O campo analisado correspondeu à região do osso alveolar medular localizado entre as raízes do primeiro molar superior murino no nível cervical.

O programa para a quantificação da densidade óssea nos campos microscópicos foi o Image J 1.34s. A contagem da densidade óssea foi realizada com uma grade posicionada sobre o tecido ósseo com uma área de 694x520µm e com campos de 300µm², a grade possuía um total de 1.200 pontos. Os pontos de intersecção da grade de quantificação foram contados como estando no espaço medular (não osso) ou no tecido ósseo propriamente dito (osso). A proporção entre osso e não osso revelava a densidade óssea do tecido analisado (**Figura 2**).

Análise Estatística

Na avaliação estatística utilizou-se o programa SAS (3.43) e aplicou-se o teste *t-student* para comparação entre os grupos controle e experimental. Este teste fornece o nível de significância (p valor) considerando a média da porcentagem de áreas de osso e não osso, ou seja, a densidade óssea nos grupos analisados, onde $p \leq 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS

As médias de cada animal e total da densidade óssea nos grupos controle e experimental estão representadas na **Tabela 1**.

Os resultados demonstram que não houve diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$) na densidade óssea entre o grupo que recebeu como medicação o alendronato e o grupo controle ($p = 0,3754$) (**Figura 3**). Ademais, os grupos foram considerados homogêneos com um $F = 0,89$; sendo os grupos considerados homogêneos quando $F > 0,05$.

DISCUSSÃO

A ação dos bisfosfonatos no osso alveolar

Os efeitos dos bisfosfonatos ocorrem nos níveis tecidual e celular [1,6]. No nível tecidual, promove a redução do turnover ósseo [1,6], mostrado por marcadores bioquímicos [22,23,24], demonstrando redução na extensão das regiões de reabsorção óssea e na profundidade das áreas reabsorvidas.

No nível celular, os bisfosfonatos reduzem a atividade dos clastos ao inibir a atividade e o recrutamento destas células para a superfície óssea, ao induzirem estas células à apoptose e ao alterarem a troca mineral na forma físico-química [1,6]. Os bisfosfonatos incorporados ao osso são liberados na lacuna de Howship e internalizados nos clastos por endocitose afetando-os diretamente. Após este fenômeno os clastos perdem sua borda ativa enrugada e inicia-se a quebra do seu citoesqueleto, desmobilizando a atividade celular reabsortiva e promovendo sua apoptose (**Figura 1**) [21,25].

Este processo se dá pela inibição da enzima farnesil difosfato sintase [26,27], especialmente na administração de bisfosfonatos nitrogenados, como o alendronato. Esta enzima seria necessária para a prenilação de pequenas GTPases [28], responsáveis pela sinalização de proteínas que controlam a morfologia celular, o arranjo do citoesqueleto, as bordas pregueadas, o transporte de vesículas e a apoptose dos clastos [29,30,31].

Sabe-se que os efeitos sistêmicos dos bisfosfonatos não são imediatos [1,6] e que, apesar das propriedades de inibir a calcificação *in vitro*, percebe-se que para ocorrer inibição eficaz da reabsorção óssea a administração desta droga deve ser prolongada. O trabalho de Mazzeiro (1999) [32], realizado na linha de pesquisa de movimentação dentária induzida em ratos, mostrou que o emprego do bisfosfonato por períodos curtos não alterou as estruturas ósseas alveolares e periodontais em animais saudáveis.

Os bisfosfonatos inibem as reabsorções quando incorporados às estruturas mineralizadas. Uma vez incorporados, os bisfosfonatos são liberados apenas quando estas estruturas são reabsorvidas. Por esse motivo, no presente trabalho administrou-se o alendronato desde a vida intrauterina, uma vez que este medicamento tem a capacidade de atravessar a barreira transplacentária e se acumular nos ossos fetais, permitindo que estes bisfosfonatos se ligassem aos ossos por longos períodos [33, 21].

Em condições patológicas, a perda do osso alveolar se relaciona às alterações no equilíbrio normal entre a reabsorção e a formação óssea. Agentes terapêuticos capazes de

impedir as reabsorções e de acelerar as aposições podem funcionar como protetores de perda de osso nas doenças periodontais, por exemplo.

Os efeitos dos bisfosfonatos no controle da perda óssea alveolar na doença periodontal avançada e a sua ação nos processos inflamatórios associados às doenças periodontais foram testados em modelo experimental com ratos [34,35,36], com indução de doença periodontal por *Porphyromonas gingivalis* [37], em macacos [38,39] e em cães [40]. Os resultados confirmaram que os bisfosfonatos apresentaram maior eficiência na prevenção da perda óssea alveolar em animais submetidos à doença periodontal. Quando já existiam grandes destruições teciduais, os grupos tratados manifestaram menores perdas ósseas e maior quantidade de osso remanescente. Porém, os resultados microscópicos comprovaram que nas mandíbulas dos animais com pouca ou nenhuma doença periodontal não ocorreram diferenças em relação ao grupo controle.

Da mesma maneira, nos estudos envolvendo reparo ósseo, os bisfosfonatos do tipo clodronato mostraram inibição na rápida perda do osso alveolar após a extração nos grupos experimentais. Além disso, esse efeito revelou-se específico nas áreas cirúrgicas, uma vez que, nas áreas intactas, não se observaram diferenças em relação ao grupo controle [41].

Desta forma, os estudos dos efeitos dos bisfosfonatos tanto em condições patológicas, quanto no processo de reparo alveolar parecem mostrar que estes medicamentos não alteram microscopicamente a estrutura óssea em regiões ou animais saudáveis, corroborando com este estudo que mostrou não haver diferença na densidade óssea dos animais nos grupos controle e experimental (**Tabela 1 e Figura 3**). Os bisfosfonatos ligam-se ao osso preferencialmente nos lugares de alto turnover e sua distribuição no osso não é homogênea [42]. Desta forma, parece razoável inferir que em ossos com baixo turnover como os maxilares [3] e com ausência de processos patológicos, os bisfosfonatos proporcionariam mais tempo para a sua organização estrutural, sem prejudicar ou alterar sua arquitetura e suas propriedades mecânicas.

Não foi possível determinar na microscopia óptica, qualquer efeito do alendronato na composição da matriz óssea mineralizada, entre os grupos analisados. Morfologicamente, o osso no grupo experimental mostrou-se comparativamente igual ao grupo controle quanto à distribuição e quantidade de linhas de reversão, proporções de espaços medulares, trabéculas e corticais. A distribuição e o número de clastos e unidades osteorremodeladoras nas estruturas ósseas analisadas também se mostraram semelhantes entre os grupos (**Figura 4**).

Como os efeitos terapêuticos dos bisfosfonatos não dependem da inibição da remodelação óssea normal, mas sim da reabsorção óssea patológica [43] ou em regiões com o turnover ósseo aumentado, pode-se inferir não haver alterações na qualidade da movimentação ortodôntica, pois esta possui um caráter fisiológico, mesmo que com finalidade terapêutica, como foi verificado em trabalho realizado por Martins-Ortiz em 2004 [21].

No trabalho de Martins-Ortiz (2004) [21] durante a movimentação dentária induzida em ratos, as reabsorções ósseas frontais e à distância apresentaram-se praticamente normais nos grupos experimentais, tratados com alendronato, quando comparados ao controle, em termos estruturais e mecânicos. A utilização de altas dosagens de bisfosfonatos diminuiu o grau de crescimento ósseo sem, porém, interferir na qualidade de resistência mecânica do osso [44]. Há uma prevenção da reabsorção radicular pelo alendronato, mas o osso mantém suas características estruturais e mecânicas normais [45], tornando o movimento dentário viável.

Por fim, a incorporação dos bisfosfonatos desde o início da formação embrionária, incluindo-se as fases de diferenciação, migração e maturação tecidual, permite uma estabilização bioquímica na atividade celular perante os bisfosfonatos, provavelmente com um aumento compensatório na secreção de hormônios como o paratireoidiano (PTH) e vitamina D [46,47]. Este fenômeno poderia ser compensatório, tornando a fisiologia e a morfologia do tecido ósseo que entrou em contato com os bisfosfonatos próximas do normal.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho contou com o apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). Agradecemos ao Departamento de Fisiologia da Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo e à histotécnica Sra. Fátima Aparecida Silveira, do serviço de Patologia da Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] CONSOLARO A, CONSOLARO MFM-O. Os bisfosfonatos e o tratamento ortodôntico: análise criteriosa e conhecimento prévio são necessários. R Dental Press Ortodon Ortop Facial 2008; 13: 19-25.
- [2] FLEISCH H, RUSSELL RG, STRAUMANN, F. Effect of pyrophosphate on hidroxiapatite and its implication in calcium homeostasis. Nature 1966; 212: 901-3.
- [3] CONSOLARO, A. Reabsorções dentárias nas especialidades clínicas. 2. ed. Maringá: Dental Press, 2005: 615.
- [4] FLEISCH H, RUSSELL RG, BISAZ S. Isolation from urine of pyrophosphate, a calcification inhibitor. Am. J. Physiol 1962; 203: 671-75.
- [5] FLEISCH H, RUSSELL RG, FRANCIS MD. Diphosphonates inhibit hydroxyapatite dissolution in vitro and bone resorption in tissue culture and in vivo. Science 1969; 165: 1262-64.
- [6] FLEISH H. Bisphosphonates: mechanisms of action. Endocrine Reviews 1998; 19: 80-100.
- [7] RODAN GA. Mechanisms of action of bisphosphonates. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1998; 38: 375-88.
- [8] McCARUS DC. Fracture prevention in postmenopausal osteoporosis: a review of treatment options. Obstetrical and Gynecological Survey 2006; 61: 39-50.
- [9] CHAIAMNUAY S, SAAG KG. Postmenopausal osteoporosis. What have we learned since introduction of bisphosphonates? Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders 2006; 7: 101-112.
- [10] LIPTON A, THERIAULT RL, HORTOBAGYI GN, SIMEONE J, KNIGHT RD, MELLARS K, REITSMA DJ, HEFFERNAN M, SEAMAN JJ.. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. Cancer 2000; 88: 1082-1090.
- [11] BERENSON JR, ROSEN LS, HOWELL A, PORTER L, COLEMAN RE, MORLEY W, DREICER R, KUROSS SA, LIPTON A, SEAMAN JJ. Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases. Cancer 2001; 91: 1191-1200.

- [12] WOO SB, HELLSTEIN JW, KALMAR JR. Systematic Review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Annals of Internal Medicine* 2006; 144: 753-761.
- [13] ROELOFS AJ, THOMPSON K, GORDON S, ROGERS MJ. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates: current status. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 6222-6230.
- [14] HUGHES DE, MACDONALD BR, RUSSELL RG, GOWEN M. Inhibition of Osteoclasts-like cell formation by bisphosphonates in long-term cultures of human bone marrow. *J Clin Invest* 1989; 83: 1930-5.
- [15] VITTÉ C, FLEISH H, GUENTHER HL. Bisphosphonates induce osteoblasts to secrete an inhibitor of osteoclast-mediated resorption. *Endocrinology* 1996; 137: 2324-33.
- [16] AMIN D, CORNELL SA, GUSTAFSON SK, NEEDLE SJ, ULLRICH JW, BILDER GE, PERRONE MH. Bisphosphonate used for the treatment of bone disorders inhibit squalene synthase and cholesterol biosynthesis. *J Lipid Res* 1992; 33: 1657-63.
- [17] DUNFORD JE, THOMPSON K, COXON FP, LUCKMAN SP, HAHN FM, POULTER CD, EBETINO FH, ROGERS MJ. Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates. *J Pharmacol and Exp Ther* 2001; 296: 235-242.
- [18] ROGERS MJ, BROWN RJ, HODKIN V, BLACKBURN GM, RUSSELL RG, WATTS DJ. Bisphosphonates are incorporated into adenine nucleotides by human aminoacyl-tRNA synthetase enzymes. *Biochem and Biophys Res Commun* 1996; 224: 863-869.
- [19] PORTER G. The norway rat (*Rattus norvegicus*). In: LANGE-PETTER W. The UFAW handbook on the care and management of laboratory animals. London: Livingstone, 1967: 353-90.
- [20] KEIDEL, W.D. Fisiologia. 2.ed. Barcelona: Salvat, 1971.
- [21] MARTINS-ORTIZ M F. Influência dos bisfosfonatos na movimentação dentária induzida, na frequência e nas dimensões das reabsorções radiculares associadas [tese]. Bauru: Universidade de São Paulo; 2004.
- [22] OTT SM. Clinical effects of bisphosphonates in involutional osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1993; 2: s597-606.

- [23] STORM T, STEINICHE T, THAMSBORG G, MELSEN F. Changes in bone histomorphometry after long-term treatment with intermittent, cyclic etidronate for postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 199-208.
- [24] BOYCE RW, PADDOCK CL, GLEASON JR, SLETSEMA WK, ERIKSEN EF. The effects of risedronate on canine cancellous bone remodeling: three-dimensional kinetic reconstruction of the remodeling site. *J Bone Minerv Res* 1995; 10: 211-21.
- [25] RUSSELL RG, ROGERS MJ. Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again. *Bone* 1999; 25: 97-106.
- [26] VAN BEEK E, PIETERMAN E, COHEN L, LÖWIK C, PAPAPOULOS S. Farnesyl pyrophosphate synthase is the molecular target of nitrogen-containing bisphosphonates. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 264: 108-111.
- [27] RUSSELL RG. Bisphosphonates: mode of action and pharmacology. *Pediatrics* 2007; 119: s150-162.
- [28] ZHANG FL, CASEY PJ. Protein prenylation: molecular mechanisms and functional consequences. *Annu Rev Biochem* 1996; 65: 241-269.
- [29] RIDLEY AJ, HALL A. The small GTP-binding protein Rho regulates the assembly of focal adhesions and actin stress fibers in response to growth factors. *Cell* 1992; 70: 389-399.
- [30] ZERIAL M, STENMARK H. Rab GTPases in vesicular transport. *Curr Opin Cell Biol* 1993; 5: 613-620.
- [31] ZHANG D, UDAGAWA N, NAKAMURA I, MURAKAMI H, SAITO S, YAMASAKI K, SHIBASAKI Y, MORII N, NARUMIYA S, TAKAHASHI N, et al. The small GTP-biding protein, *Rho* p21, is involved in bone resorption by regulating cytoskeletal organization in osteoclasts. *J Cell Sci* 1995; 108: 2285-2292.
- [32] MAZZIEIRO ET. Bisfosfonato e movimentação dentária induzida: avaliação microscópica de seus efeitos [tese]. Bauru:Universidade de São Paulo; 1999.
- [33] PATLAS N, GOLOMB G, YAFFE P, PINTO T, BREUER E, ORNOY A. Transplacental effects of bisphosphonates on fetal skeletal ossification and mineralization in rats. *Teratology* 1999; 60: 68-73.
- [34] LEONARD EP, REESE WV, MANDEL EJ. Comparison of the effects of ethane-1-hydroxy-1,1-diphosphonate and dichloromethylene diphosphonate upon periodontal bone resorption in rice rats (*Orizomys palustris*). *Archs Oral Biol* 1979; 24: 707-8.

- [35] GOTCHER JE, JEE WS. The progress of the periodontal syndrome in the rice cat. II - The effects of a diphosphonate on the periodontium. *J Periodontal Res* 1981; 16: 441-55.
- [36] SCHMIDT LJ, ROWE DJ. The effects of diphosphonates on alveolar bone loss. *Quintessence Int* 1987; 18: 497-501.
- [37] TANI-ISHII N, MINAMIDA G, SAITOH D, CHIEDA K, OMURO H, SUGAYA A, HAMADA N, TAKAHASHI Y, KIYOHARA S, KASHIMA I, TERANAKA T, UMEMOTO T. Inhibitory effects of incadronate on the progression of rat experimental periodontitis by *Porphyromonas gingivalis* infection. *J Periodontol* 2003; 74: 603-9.
- [38] BRUNSVOLD MA, CHAVES ES, KORNMAN KS, AUFDEMORTE TB, WOOD R. Effects of a bisphosphonate on experimental periodontitis in monkeys. *J Periodontol* 1992; 63: 825-30.
- [39] WEINREB M, QUARTUCCIO H, SEEDOR JG, AUFDEMORTE TB, BRUNSVOLD M, CHAVES E, KORNMAN KS, RODAN GA. Histomorphometrical analysis of the effects of the bisphosphonate alendronate on bone loss caused by experimental periodontitis in monkey. *J Periodont Res* 1994; 29: 35-40.
- [40] REDDY MS, WEATHERFORD TW 3RD, SMITH CA, WEST BD, JEFFCOAT MK, JACKS TM. Alendronate treatment of naturally-occurring periodontitis in beagle dogs. *J Periodont* 1995; 66: 211-7.
- [41] OLSON HM, HAGEN A. Inhibition of post-extraction alveolar ridge resorption in rats by dichloromethane diphosphonate. *J Periodont Res* 1982; 17: 669-74.
- [42] LIN JH. Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. *Bone* 1996; 18: 75-85.
- [43] PARFITT AM, MUNDY GR, ROODMAN GD, HUGHES DE, BOYCE BF. A new model for the regulation of bone resorption, with particular reference to the effects of bisphosphonates (theoretical perspective). *J Bone Miner Res* 1996; 11: 150-9.
- [44] LEPOLA VT, HANNUNIEMI R, KIPPO K, LAUREN L, JALOVAARA P, VAANANEN HK. Long-term effects of clodronate on growing rat bone. *Bone* 1996; 18: 191-6.

- [45] GIAVARESI G, FINI M, GNUDI S, ALDINI NN, ROCCA M, CARPI A, GIARDINO R. Comparison of calcitonin, alendronate and fluorophosphate effects on ovariectomized rat bone. *Biomed Pharmacother* 2001; 55: 397-403.
- [46] TUCCI JR, TONINO RP, EMKEY RD, PEVERLY CA, KHER U, SANTORA AC. Effects of three years of oral alendronate treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *Am J Med* 1996; 101: 488-501.
- [47] CHESNUT CH 3RD, MCCLUNG MR, ENSRUD KE, BELL NH, GENANT HK, HARRIS ST, SINGER FR, STOCK JL, YOOD RA, DELMAS PD, et al. Alendronate treatment of the postmenopausal osteoporotic woman: effect of multiple dosages on bone mass and bone remodeling. *Am J Med* 1995; 99: 144-51.

Tabela 1. Média das porcentagens de áreas de osso em relação às de não osso (densidade óssea) em cada animal e total nos grupos controle e experimental

Média da densidade óssea											
	ANIMAL	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Total
DENSIDADE ÓSSEA (%)	Controle	92,22	81,43	85,31	72,21	77,10	76,86	83,56	59,49	83,28	79,05 - dp 9,31
	Experimental	73,70	61,87	79,96	84,67	82,08	61,94	79,30	64,80	86,24	74,95 - dp 9,75

- Nível de significância: $p=0,3754$.

- Desvio padrão (dp).

Figura 1: Clasto (seta) em apoptose próximo ao vaso congesto, encontrado em alguns animais do grupo experimental. Notam-se condensação da cromatina e perda da polarização nuclear. (Coloração – HE, Objetiva – 100x).

Figura 2: Grade posicionada sobre o tecido ósseo alveolar com uma área de $694 \times 520 \mu\text{m}$ e com campos de $300 \mu\text{m}^2$, a grade possuía um total de 1.200 pontos. Os pontos de intersecção da grade de quantificação foram contados como estando no espaço medular ou no tecido ósseo propriamente dito (Coloração – HE, Objetiva – 10x).

Figura 3: Média e desvio padrão das porcentagens de áreas de osso em relação às de não osso (densidade óssea) nos grupos controle e experimental - $p=0,3754$ (teste *t-student*).

Figura 4: O osso alveolar no grupo experimental (A) e grupo controle (B). Mostraram-se comparativamente iguais quanto à distribuição e quantidade de linhas de reversão, proporções de espaços medulares e trabéculas. A distribuição e o número de clastos e unidades osteorremodeladoras na estrutura óssea analisada também se mostraram semelhantes entre os grupos. (Coloração – HE, Objetiva – 10x).

CAPÍTULO IV

INFLUÊNCIA DO BISFOSFONATO ALENDRONATO DE SÓDIO NA MOVIMENTAÇÃO DENTÁRIA: RELATO DE CASO CLÍNICO

RESUMO

Os bisfosfonatos são medicamentos reguladores do turnover ósseo e são largamente utilizados no controle da osteopenia e osteoporose, principalmente em mulheres. Recentemente têm-se atribuído a estes medicamentos efeitos indesejáveis no tratamento odontológico, como o atraso no reparo ósseo, no movimento dentário e osteomielites dos maxilares. Este trabalho relata o caso clínico de uma paciente de 55 anos, que sob medicação com bisfosfonato alendronato de sódio há 10 anos para controle de osteopenia e osteoporose, foi submetida à colocação de implantes, movimentação dentária em tratamento ortodôntico com extração e cirurgias paraendodôntica e periodontal, sem a ocorrência de qualquer complicação atribuída à utilização do medicamento ou alteração clinicamente observável, ante quaisquer procedimentos realizados, podendo-se assim restabelecer a condição estética e funcional para a paciente.

Palavras-chave: Bisfosfonato, alendronato de sódio, caso clínico, movimento dentário, tratamento ortodôntico, osteoporose, osteopenia.

INTRODUÇÃO

Desde os anos 90, os bisfosfonatos são amplamente utilizados como medicamentos controladores da osteopenia e na prevenção da osteoporose humana. Os bisfosfonatos representam uma classe de drogas que agem sobre o metabolismo ósseo.

Ao serem incorporados na matriz óssea em mineralização, juntamente com os íons minerais como o cálcio, as moléculas de bisfosfonatos integram-se à estrutura óssea que será, no futuro, reabsorvida durante a remodelação natural do esqueleto ou turnover ósseo.

As moléculas de bisfosfonatos são transportadas via transcitose pelos clastos, durante o processo de reabsorção óssea, induzindo eventos bioquímicos capazes de iniciar a sua apoptose ^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10}. A apoptose dos clastos inibe a retirada de íons minerais do tecido ósseo, prevenindo e revertendo doenças ósseas metabólicas que trazem como consequência a osteopenia e posteriormente a osteoporose. Ademais, os bisfosfonatos atuam indiretamente na redução da reabsorção óssea inibindo a apoptose de osteoblastos e osteócitos. Estas células podem inibir a formação de clastos e sua atividade no processo de reabsorção óssea ^{11,12}.

Devido à eficiente ação dos bisfosfonatos na prevenção da osteoporose, principalmente as mulheres ganharam mais qualidade de vida e podem atender hoje a outras expectativas no cuidado com a saúde.

Pacientes antes considerados fora da faixa etária para tratamento, hoje são cada vez mais numerosos nos consultórios ortodônticos. Estes pacientes possuem diferentes necessidades, dentre elas a correção das más oclusões visando melhoria estética e funcional. Muitos destes pacientes possuem comprometimentos sistêmicos e usam medicamentos. Certamente muitas mulheres sob uso do alendronato de sódio e risendronato, bisfosfonatos de eleição no tratamento e prevenção da osteoporose ¹³, administrados via oral, frequentam os consultórios de Ortodontia sem que muitas vezes o profissional saiba ou tenha dado importância para o uso destes medicamentos.

Perante esta nova realidade, o emprego de bisfosfonatos tem chamado a atenção dos profissionais da Odontologia e também da Ortodontia ^{14,15,16,17}. Trabalhos reportam à inibição da movimentação dentária induzida, recomendando inclusive o emprego de bisfosfonatos como auxiliar na prevenção de recidivas indesejadas no tratamento ortodôntico e muitas vezes contraindicando a terapia ortodôntica em pacientes que fazem uso destes medicamentos ^{18,19,20}.

A literatura discute protocolos para o tratamento dos pacientes que fazem uso dos bisfosfonatos, visando a possibilidade de ocorrência de complicações como osteomielites ou a inviabilidade da movimentação dentária induzida, muitas vezes contraindicando procedimentos cirúrgicos de exodontias, implantes e cirurgias periodontais nestes pacientes^{14,16,17,21}.

O presente trabalho tem o objetivo de mostrar o tratamento ortodôntico e periodontal de uma paciente já sob medicação com bisfosfonato alendronato de sódio por tempo considerável, incluindo procedimentos cirúrgicos e reabilitadores, muitas vezes necessários em conjunto com o tratamento ortodôntico em pacientes adultos.

CASO CLÍNICO

Paciente do gênero feminino de 55 anos, leucoderma, compareceu à clínica ortodôntica privada apresentando como queixa principal o desalinhamento dos incisivos inferiores e a mobilidade dentária do dente 31, com toque prematuro anterior.

Na anamnese, em 2005, constatou-se que a paciente utilizava alendronato de sódio 70mg uma vez por semana continuamente, para o tratamento de osteopenia e osteoporose incipiente desde 1998, mesmo antes da menopausa, associado à ingestão de cálcio 500mg.

A paciente não apresentou nenhum outro problema sistêmico associado a este quadro, como diabetes melitus, distúrbios gastrintestinais, de tireóide ou paratireóide, cardiovasculares ou alérgicos.

No exame clínico extrabucal a paciente possuía face dolicofacial sem assimetrias na vista frontal, com ausência de selamento labial e hiperfunção do músculo mentoniano (**Figura 1**). No exame intrabucal verificou-se que a paciente possuía boa higiene e boa condição gengival, com ausência de fraturas dentárias, e relatou não haver história prévia de traumas. Os terceiros molares e o 14 foram extraídos e havia implantes pré-existentes à avaliação ortodôntica, na região dos dentes 36, 37 e 45 realizados um ano antes, já sob uso de bisfosfonato, aparentemente não considerado relevante pelo implantodontista na época, de acordo com o relato da paciente.

Na avaliação oclusal, constatou-se desvio da linha mediana inferior 4mm para a esquerda, com apinhamento inferior de 5mm, relação dos molares de Classe II e relação dos caninos de Classe III, ambas no lado direito. A paciente apresentava o dente 43 em infravestibuloversão e fora do arco, em relação de topo a topo, produzindo trauma oclusal

com o incisivo lateral superior direito. Observou-se também os trespasses horizontal e vertical praticamente ausentes, mordida de topo anterior traumatizando principalmente o dente 31, com história de lesão periapical crônica, tratamento endodôntico e mobilidade decorrente do trauma oclusal. A paciente apresentava inclusive uma contenção com fio de aço por lingual, instalado pelo clínico geral, devido à mobilidade do elemento 31. (**Figuras 2 e 3**).

O exame radiográfico inicial da panorâmica e periapicais da boca toda revelou a presença dos implantes bem preservados na região dos dentes 36, 37 e 45. Observou-se também a presença de tratamento endodôntico em múltiplos dentes e a perda de altura nas cristas ósseas alveolares (**Figura 3**).

O objetivo principal do tratamento foi a recuperação do trespassse horizontal e vertical com a eliminação dos contatos traumáticos. O tratamento ortodôntico foi realizado procedendo-se com a extração do dente 43, alinhamento e nivelamento dos arcos, retração do segmento ântero-inferior e harmonização do nível gengival cervical ântero-superior. O dente 44 foi mantido na posição de canino inferior conforme ocupava inicialmente e a retração ântero-inferior ancorada no implante correspondente ao dente 46. (**Figura 4**).

As radiografias periapicais realizadas durante o tratamento revelaram progressão da lesão periodontal do dente 31. A cirurgia paraendodôntica foi realizada sob utilização de profilaxia antibiótica, considerando a possibilidade de maior risco de infecção em pacientes sob medicação com bisfosfonatos¹⁷. Observou-se normalidade no processo e tempo de reparo pós-cirúrgico e no controle da lesão crônica. A periapicais subsequentes revelaram área de reparo fibroso, devido à falta de osso nesta região e à comunicação entre a cortical óssea vestibular e a lingual durante a cirurgia paraendodôntica.

O reparo pós-extração transcorreu normalmente e clinicamente não foi observada nenhuma alteração na qualidade ou na velocidade de movimentação ortodôntica, durante a realização da retração ântero-inferior no fechamento do espaço da extração.

No resultado final do tratamento ortodôntico pôde-se verificar a obtenção de bom trespassse horizontal e vertical, eliminando os contatos traumáticos existentes na região anterior e corrigindo os desvios de linha média. O tratamento foi realizado considerando as limitações impostas pelas condições pré-existentes, como a perda do 14, os implantes e coroas protéticas, cujas posições não poderiam ser alteradas (**Figura 5 e 6**).

O tratamento ortodôntico foi realizado em 30 meses e apresenta 18 meses de controle pós-tratamento. A relação molar não se alterou do início do tratamento, porém a

relação oclusal na região dos pré-molares se tornou muito mais satisfatória (**Figura 5**). As radiografias periapicais finais do tratamento revelaram um bom comprimento radicular e um grau mínimo de reabsorção radicular, 1 ou 2 ²² (**Figura 7**). Devido à má posição do dente 43, onde se realizou a extração e fechamento do espaço, formou-se um defeito ósseo pouco visível radiograficamente (**Figura 8**). Houve a necessidade de intervenção cirúrgica para a regularização óssea e retirada de invaginação do tecido gengival resultante do fechamento de espaço da extração. O procedimento de cirurgia periodontal foi realizado também sob profilaxia antibiótica e o reparo transcorreu normalmente.

DISCUSSÃO

A Ortodontia, hoje em dia, transita entre as diferentes especialidades médicas e odontológicas para atender as necessidades dos pacientes que procuram o tratamento ortodôntico. Frequentemente, estes pacientes adultos apresentam sequelas de problemas periodontais anteriores, história de traumatismos ou diversas condições que se superpõem e merecem avaliação cuidadosa prévia ao tratamento ortodôntico.

Estes pacientes possuem diferentes necessidades e precisam muitas vezes de tratamento reabilitador em conjunto com o tratamento ortodôntico, como próteses e implantes. Muitos deles apresentam comprometimentos sistêmicos, usam medicamentos, têm doenças crônicas, são transplantados ou imunodeprimidos, mas com o avanço da medicina, levam uma rotina de vida bastante normal e desejam também sanar suas necessidades bucais ortodônticas, sejam funcionais ou estéticas.

Milhões de pessoas são tratadas atualmente com bisfosfonatos por uma grande variedade de doenças ósseas ^{8,9}. Estas drogas são utilizadas no tratamento de doenças como as calcificações e ossificações ectópicas, calcificações dos tecidos moles, urolitíases, fibrodisplasia ossificante progressiva e nas doenças com grandes destruições ósseas como na Doença de Paget, no hiperparatiroidismo primário, na hipercalcemia maligna, na destruição óssea tumoral e na osteoporose pós-menopausa ^{4,8,9,19,23,24,25,26,27,28,29,30,31}.

Os bisfosfonatos inibem as reabsorções em regiões de alto turnover ósseo, quando incorporados às estruturas mineralizadas ³². Os bisfosfonatos são reguladores da remodelação óssea descontrolada como ocorre em alguns processos patológicos, dentre os quais o mais conhecido é a osteopenia e a osteoporose por carência estrogênica, típica na menopausa ³³. Nestes pacientes o controle na formação e na atividade dos clastos permite

um reequilíbrio no processo de formação e reabsorção ósseas, essenciais para a manutenção dos ossos. Em outras palavras, os bisfosfonatos procuram restabelecer uma fisiologia óssea muito próxima da normalidade ³³. Clinicamente restabelece-se uma condição de conforto e qualidade de vida para os pacientes usuários da droga. Os bisfosfonatos não são drogas antirremodelação óssea, mas sim moduladoras ou reguladoras do processo ³⁴.

O alendronato de sódio foi desenvolvido a partir da necessidade de se obter um bisfosfonato com alta atividade em inibir a reabsorção óssea com efeitos mínimos sobre a formação e mineralização óssea ³⁵, constituindo atualmente uma das drogas mais eficientes nos tratamentos de estados osteopênicos e osteoporóticos ^{33,36,37,38,39}. A paciente apresentada neste trabalho fazia uso de alendronato há mais de cinco anos quando iniciou seu tratamento ortodôntico, ou seja, já havia transcorrido tempo suficiente para que os íons de bisfosfonatos fossem incorporados em seu turnover ósseo. Mas, sua terapia com alendronato não impediu a realização do tratamento ortodôntico já que a movimentação dentária induzida não altera a fisiologia do tecido ósseo ⁴⁰.

Os bisfosfonatos ligam-se ao osso preferencialmente nos lugares de alto turnover e sua distribuição no osso não é homogênea ³¹. Parece razoável inferir que em ossos com turnover em normalidade ou com ausência de processos patológicos, os bisfosfonatos proporcionariam mais tempo para a sua organização estrutural, sem prejudicar ou alterar sua arquitetura e suas propriedades mecânicas, como parece ter ocorrido durante o tratamento apresentado no presente trabalho, já que a paciente apresentava sua condição de osteopenia controlada no início do tratamento ortodôntico ⁴¹.

Nos últimos 40 anos o emprego do alendronato tem chamado a atenção dos profissionais da Odontologia e também da Ortodontia ^{14,15,16}. Vários modelos de estudos de interesse odontológico foram realizados utilizando os bisfosfonatos focalizando o desenvolvimento dentário, observando a influência destas drogas, na liberação de flúor ⁴², na erupção dentária ⁴³, no esmalte, na dentina e na cárie dentária ^{28,44,45}, nas cirurgias e na doença periodontal ^{29,30,31,46,47,48,49,50,51}, nos traumatismos e em procedimentos cirúrgicos em geral ^{49,51,52,53}, comprovando também o efeito antimicrobiano dos bisfosfonatos ^{54,55,56}. Porém, há muito que se investigar quanto à sua aplicabilidade clínica, quanto aos seus efeitos colaterais dentro da odontologia, de acordo com sua forma de apresentação e de sua posologia e quanto ao tipo específico de bisfosfonato, sempre se fundamentando na compreensão de seu mecanismo de ação.

Um detalhe muito importante na compreensão dos bisfosfonatos e na sua forma de ação sobre o organismo refere-se ao tipo de bisfosfonatos. Cada componente deste grupo de medicamentos tem um perfil de ação e efeitos colaterais específicos. Não se deve generalizar para todos os bisfosfonatos as características de algum tipo específico⁵⁷.

Alguns artigos da área ortodôntica têm recomendado que não se deve realizar tratamentos ortodônticos em pacientes que tomam medicamentos do grupo dos bisfosfonatos^{14,15,16} sem, entretanto, estarem suportados por pesquisa metodologicamente delineada e sistematizada para avaliar especificamente a influência do alendronato de sódio na movimentação ortodôntica.

Os trabalhos referentes à movimentação dentária induzida relacionada a animais e pacientes sob administração de bisfosfonatos, se considerarmos o tipo de bisfosfonatos, a posologia, a via de administração, o tempo experimental e o modelo de movimentação dentária induzida, não apresentam fortes evidências de que o uso destas drogas contra-indique o tratamento ortodôntico simultâneo^{34,40}.

Os bisfosfonatos parecem atuar preferencialmente na reabsorção óssea patológica⁵⁸ ou em regiões com o turnover ósseo aumentado, pode-se inferir não haver alterações na qualidade da movimentação ortodôntica, pois esta possui um caráter fisiológico, mesmo que induzida terapeuticamente, como verificado no caso clínico apresentado.

No trabalho de Martins-Ortiz (2005)⁴⁰ durante a movimentação dentária induzida em ratos, as reabsorções ósseas frontais e à distância apresentaram-se praticamente normais nos grupos experimentais tratados com alendronato, quando comparados ao controle, em termos estruturais e mecânicos. A utilização de altas dosagens de bisfosfonatos diminuiu o grau de reabsorção óssea, sem, porém interferir na qualidade de resistência mecânica do osso⁵⁹. Ademais, houve uma prevenção da reabsorção radicular pelo alendronato incorporado nas estruturas dentárias, quando administrado durante a odontogênese, mas o osso manteve suas características estruturais e mecânicas normais⁶⁰ tornando o movimento dentário viável. Em seu trabalho, Keles *et al.* (2007)⁶¹, demonstraram que um tipo de bisfosfonato, o pamidronato diminuiu os osteoclastos, mas não estatisticamente significante como a osteoprotegerina, um importante inibidor da diferenciação das células clásticas.

Outra complicação nos procedimentos odontológicos e ortodônticos, as osteomielites, têm sido associadas ao uso de bisfosfonatos^{16,62}. Porém, estes pacientes apresentam invariavelmente uma doença de base como, por exemplo, neoplasias malignas

e recebem tratamento médico extenso, muitas vezes submetidos a cirurgias, com uso de antibióticos potentes, analgésicos e anti-inflamatórios. Estes pacientes recebem quase que simultaneamente medicamentos citostáticos e citotóxicos para atuar sobre células malignas que possam ter persistido no local da lesão ou em outras partes do corpo. Estes medicamentos reduzem o ritmo proliferativo medular dos leucócitos e o paciente fica com o sistema de defesa muito debilitado ^{63,64,65,66}.

As osteomielites nos maxilares ocorrem em dois tipos básicos de situações clínicas: a) em pacientes com doenças de base como anemia, diabetes mellito descontrolada, leucemia, etilismo, imunodepressão, neoplasias malignas e outras ^{63,64,65,66}; b) em pacientes com doenças ósseas nos maxilares esclerosantes como Doença de Paget, displasia cemento-óssea florida e outras.

Pacientes nestas condições apresentam uma baixa capacidade reacional frente ao menor agente agressor, especialmente os microbianos. As osteomielites ocorrem frequentemente nos maxilares em situações associadas à radioterapia ou secundariamente a procedimentos, como, por exemplo, odontológicos de exodontia, visto que a boca representa uma das portas de entrada mais frequentes para os microrganismos ³⁴. Como no caso aqui apresentado, os comprometimentos sistêmicos devem ser investigados, para que se possa prevenir complicações no decorrer do tratamento ortodôntico.

A osteomielite secundária em pacientes com neoplasias malignas em função do explicado anteriormente reflete uma situação há décadas conhecida e reconhecida, mas infelizmente, dada a frequência e etiologia bastante conhecida, banalizada e sub-reportada na literatura ^{65,66}. A incorporação de bisfosfonatos nos protocolos deste tratamento antineoplásico passou a chamar atenção de alguns profissionais que passaram a associar a osteomielite como efeito colateral destas drogas.

Isoladamente os bisfosfonatos não revelam evidências de que predisõem à osteomielite, mas sim o estado debilitado do paciente com seus sistemas de defesa e tecidos com baixa capacidade reacional, bem como os efeitos colaterais de citostáticos e citotóxicos, fundamentais para a terapêutica antineoplásica ^{65,66}.

Cada vez mais, pacientes com comprometimentos sistêmicos têm buscado atendimento nos consultórios ortodônticos, pois a evolução da medicina proporcionou-lhes melhora da qualidade de vida e possibilitou que também estes pacientes preocupem-se com a estética e função bucais, antes colocadas em segundo plano de importância. Cabe ao profissional instituir tratamento adequando, investigando e analisando minuciosamente as

condições médicas e odontológicas dos pacientes. A comunicação entre os diversos profissionais pode indicar e contraindicar o tratamento a ser instituído em um bom diagnóstico, para a realização de um tratamento odontológico mais abrangente. No caso apresentado, os devidos cuidados durante a anamnese, diagnóstico e plano de tratamento permitiram a realização de exodontia, cirurgias paraendodôntica e periodontal, viabilizando sobremaneira o resultado ortodôntico, sem complicação de nenhuma ordem, sob a utilização de bisfosfonatos do tipo alendronato de sódio.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho contou com o apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MILLER SC, JEE WSS. The effect of dichloromethylene diphosphonate, a pyrophosphate analog, on bone and bone cell structure in the growing rat. *Anat Rec* 1979; 193: 439-62.
2. REITSMA PH, TEITELBAUM SL, BIJVOET OL, KAHN AJ. Differential action of bisphosphonates (3-amino-1,hydroxypropylidene)-1,1-bisphosphonate (APD) and disodium dichloromethylidene bisphosphonate (Cl2MBP) on rat macrophage-mediated bone resorption in vitro. *J Clin Invest* 1982; 70: 927-33.
3. HARDT AB. Bisphosphonate effects on alveolar bone during rat molar drifting. *J Dent Res* 1988; 67: 1430-3.
4. CARANO A, TEITELBAUM SL, KONSEK JD, SCHLESINGER PH, BLAIR HC. Bisphosphonates directly inhibit the bone resorption activity of isolated avian osteoclasts in vitro. *J Clin Invest* 1990; 85: 456-61.
5. FLANAGAN AM, CHAMBERS TJ. Inhibition of bone resorption by bisphosphonates: interactions between bisphosphonats, osteoclasts, and bone. *Calc Tissue Int* 1991; 49: 407-15.

6. IGARASHI K, MITANI H, ADACHI H, SHINODA H. Anchorage and retentive effects of a bisphosphonate (AHBuBP) on tooth movements in rats. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1994; 106: 279-289.
7. HUGHES DE, WRIGHT KR, UY HL, SASAKI A, YONEDA T, ROODMAN GD, MUNDY GR, BOYCE BF. Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 1478-87.
8. RODAN GA. Mechanisms of action of bisphosphonates. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1998 ; 38: 375-88.
9. RODAN GA. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev* 1998; 19: 80-100.
10. RUSSELL RG, ROGERS MJ. Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again. *Bone* 1999; 25: 97-106.
11. VITTE C, FLEISH H, GUENTHER HL. Bisphosphonates induce osteoblasts to secrete an inhibitor of osteoclast-mediated resorption. *Endocrinology* 1996; 137: 2324-33.
12. PLOTKIN LI, WEINSTEIN RS, PARFITT AM, ROBERSON PK, MANOLAGAS SC, BELLIDO T. Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin (hormones and metabolism). *J Clin Invest.* 1999; 104: 1363-74.
13. CASTRO LF, SILVA ATA, CHUNG MC, FERREIRA AG, FERREIRA EI. Bisfosfonatos (BFs) como transportadores osteotrópicos no planejamento de fármacos dirigidos. *Quim. Nova* 2004; 27: 456-60.
14. GRAHAM JW. Bisphosphonates and Orthodontics: Clinical Implications. *J Clin Orthod* 2006; 40: 425-8.
15. KEIM RG. Bisphosphonates in Orthodontics. *J Clin Orthod* 2006; 40: 403-4.
16. ZAHROWSKI JJ. Bisphosphonate treatment: An orthodontic concern calling for a proactive approach. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 2007; 131: 311-20
17. EDWARDS BJ, HELLSTEIN JW, JACOBSEN PL, KALTMAN S, MARIOTTI A, MIGLIORATI CA. Updated recommendations for managing the care of patients receiving oral bisphosphonate therapy: An advisory statement from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc.* 2008; 139: 1674-1677.
18. WARITA H, KIRINO Y, KURIHARA S, OHYA K. Effects of local injection with bisphosphonate (HEBP) on experimental tooth movement. *J Jpn Orthod Soc* 1992; 51: 292-301.

19. IGARASHI K, MITANI H, ADACHI H, SHINODA H. Anchorage and retention effects of a bisphosphonate (AHBuBP) on tooth movements in rats. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1994; 106: 279-289.
20. ADACHI H, IGARASHI K, MITANI H, SHINODA H. Effects of topical administration of a bisphosphonate (risedronate) on orthodontic tooth movements in rats. *J Dent Res* 1994; 73: 1478–1484.
21. RINCHUSE DJ, DONALD J. RINCHUSE DJ, SOSOVICKA MF, ROBISON JM, PENDLETON R. Orthodontic treatment of patients using bisphosphonates: A report of 2 cases. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 2007; 131: 321-26.
22. MALMGREN O, GOLDSON L, HILL C, ORWIN A, PETRINI L, LUNDBERG M. Root resorption after orthodontic treatment traumatized teeth. *Am. J. Orthod. Dentofac Orthop* 1982; 82: 487-491.
23. FELIX R, BETTEX J, FLEISCH H. Effect of diphosphonates on the synthesis of prostaglandins in cultured calvaria cells. *Calc Tissue Int* 1981; 33: 549-52.
24. REITSMA PH, TEITELBAUM SL, BIJVOET OL, KAHN AJ. Differential action of bisphosphonates (3-amino-1,hydroxypropylidene)-1,1-bisphosphonate (APD) and disodium dichloromethylidene bisphosphonate (Cl2MBP) on rat macrophage-mediated bone resorption in vitro. *J Clin Invest* 1982; 70: 927-33.
25. HYVÖNEN PM, HANHIJÄRVI H, AHOSILTA K. The effect of clodronate (dichloromethylene diphosphonate) on the mineral concentration of dental enamel and bone of the miniature swine. *Acta Pharmacol. Toxicol* 1986; 59: 129-34.
26. FLEISCH H. Bisphosphonates: a new class of drugs in diseases of bone and calcium metabolism. *Recents Result Cancer Res* 1989; 116: 1-28, 1989.
27. FLEISCH H. Bisphosphonates: Pharmacology and use in the treatment of tumour-induced hypercalcaemic and metastatic bone disease. *Drugs* 1991; 42: 919-44.
28. FOUDA N, CARACATSANIS M, KUT IA, HAMMARSTRÖM L. Mineralization disturbances of the developing rat molar induced by mono- and bisphosphonates. *J Biol Buccale*; 1991; 19: 106-15.
29. BRUNSVOLD MA, CHAVES ES, KORNMAN KS, AUFDEMORTE TB, WOOD R. Effects of a bisphosphonate on experimental periodontitis in monkeys. *J Periodontol* 1992; 63: 825-30.
30. WEINREB M, QUARTUCCIO H, SEEDOR JG, AUFDEMORTE TB, BRUNSVOLD M, CHAVES E, KORNMAN KS, RODAN GA. Histomorphometrical analysis of the

- effects of the bisphosphonate alendronate on bone loss caused by experimental periodontitis in monkey. *J Periodont Res* 1994; 29: 35-40.
31. REDDY MS, WEATHERFORD TW 3RD, SMITH CA, WEST BD, JEFFCOAT MK, JACKS TM. Alendronate treatment of naturally-occurring periodontitis in beagle dogs. *J Periodont* 1995; 66: 211-7.
32. LIN JH. Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. *Bone* 1996; 18: 75-85.
33. FLEISCH H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocrine Reviews* 1998; 19: 80-100.
34. CONSOLARO A, CONSOLARO MFM-O. Os bisfosfonatos e o tratamento ortodôntico: análise criteriosa e conhecimento prévio são necessários. *R Dental Press Ortodon Ortop Facial* 2008; 13: 19-25.
35. GUY JA, SHEA M, PETER CP, MORRISSEY R, HAYES WC. Continuous alendronate treatment throughout growth, maturation, and aging in the rat results in increases in bone mass and mechanical properties. *Calcif Tissue Int* 1993; 53: 283-8.
36. PAPAPOULOS SE, FROLICH M. Prediction of the outcome of treatment of Piaget's Disease of bone with bisphosphonates from short-term changes in the rate of bone resorption. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3993-7.
37. RODAN GA, FLEISCH HA. Bisphosphonates: mechanisms of action (Perspectives). *J Clin Investigation* 1996; 97: 2692-96.
38. KIM TW, YOSHIDA Y, YOKOYA K, SASAKI T. An ultrastructural study of the effects of bisphosphonate administration on osteoclastic bone resorption during relapse of experimentally moved rat molars. *Am J Orthod. Dentofac Orthop* 1999; 115: 645-53.
39. IWASE M, KIM KJ, KOBAYASHI Y, ITOH M, ITOH T. A novel bisphosphonate inhibits inflammatory bone resorption in rat osteolysis model with continuous infusion of polyethylene particles. *J Orthop Res* 2002; 20: 499-505.
40. MARTINS-ORTIZ MF, CONSOLARO A. Influência dos bisfosfonatos na movimentação dentária induzida e nas reabsorções radiculares associadas. In: CONSOLARO A. *Reabsorções dentárias nas especialidades clínicas*. 2. ed. Maringá: Dental Press, 2005. p 523-569.
41. CONSOLARO A. *Reabsorções dentárias nas especialidades clínicas*. 2. ed. Maringá: Dental Press, 2005: 615.

42. MAHESHWARI UR, LEYBIN L, MCDONALD JT, SCHNEIDER VS, NEWBRUN E, HODGE HC. Effect of dichloromethylene diphosphonate on fluoride balance in healthy men. *J Dent Res* 1983; 62: 559-61.
43. GRIER RLIV, WISE GE. Inhibition of tooth eruption in the rat by a bisphosphonate. *J Dent Res* 1998; 77: 8-15.
44. FOUDA N, CARACATSANIS M, HAMMARSTRÖM L. Developmental disturbances of the rat molar induced by two diphosphonates. *Adv Dent Res* 1989; 3: 234-40.
45. FOUDA N, KUT IA, HAMMARSTRÖM L. Effects of phosphonophormic acid and 1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonate (HEBP) on distribution of tetracycline in the developing rat molar. *Scand J Dent Res* 1992; 100: 257-65.
46. LEONARD EP, REESE WV, MANDEL EJ. Comparison of the effects of ethane-1-hydroxy-1,1-diphosphonate and dichloromethylene diphosphonate upon periodontal bone resorption in rice rats (*Orizomys palustris*). *Archs Oral Biol* 1979; 24: 707-8.
47. SCHMIDT LJ, ROWE DJ. The effects of diphosphonates on alveolar bone loss. *Quintessence Int* 1987; 18: 497-501.
48. BINDERMAN I, ADUT M, YAFFE A. Effectiveness of local delivery of alendronate in reducing alveolar bone loss following periodontal surgery in rats. *J Periodontol* 2000; 71: 1236-40.
49. KAYNAK D, MEFFERT R, GÜNHAN M, GÜNHAN O, OZKAYA O. A histopathological investigation on the effects of the bisphosphonate alendronate on resorptive phase following mucoperiosteal flap surgery in the mandible of rats. *J Periodontol* 2000; 71: 790-96.
50. YAFFE A, GOLOMB G, BREUER E, BINDERMAN I. The effect of topical delivery of novel bisacylphosphonates in reducing alveolar bone loss in the rat model. *J Periodontol* 2000; 71: 1607-12.
51. KAYNAK D, MEFFERT R, BOSTANCI H, GÜNHAN O, OZKAYA OG. A histopathological investigation on the effect of systemic administration of the bisphosphonate alendronate on resorptive phase following mucoperiosteal flap surgery in the rat mandible. *J Periodontol* 2003; 74: 1348-54.
52. REGOLATI B, MÜHLEMANN HR. Effects of diphosphonates and fluoride on caries, fluoride content and dissolution of rat molars. *Helv Odont Acta* 1970; 14: 37-42.
53. ALTUNDAI H, GUVENER O. The effect of alendronate on resorption of the alveolar bone following tooth extraction. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004; 33: 286-95.

54. GUGGENHEIM B. Effects of disphosphonate on total growth, terminal pH and total acid production of 4 strains of oral streptococci. *Helv Odont Acta* 1970; 14: 45-47.
55. WÖLTGENS JHM, BERVOETS JM, VRIES W. Influence of diphosphonates on the pyrophosphatase activity in *Streptococcus mutans*. *J Periodontal Res* 1977; 12: 462-6.
56. LLAVANERAS A, RAMAMURTHY NS, HEIKKILÄ P, TERONEN O, SALO T, RIFKIN BR, RYAN ME, GOLUB LM, SORSA T. A combination of a chemically modified doxycycline and a bisphosphonate synergistically inhibits endotoxin-induced periodontal breakdown in rats. *J Periodontol* 2001; 72: 1069-77.
57. ALAKANGAS A, SELANDER K, MULARI M, HALLEEN J, LEHENKARI P, MÖNKKÖNEN J, SALO J, VÄÄNÄNEN K. Alendronate disturbs vesicular trafficking in osteoclasts. *Calcif Tissue Int.* 2002; 70: 40-47.
58. PARFITT AM, MUNDY GR, ROODMAN GD, HUGHES DE, BOYCE BF. A new model for the regulation of bone resorption, with particular reference to the effects of bisphosphonates (theoretical perspective). *J Bone Miner Res* 1996; 11: 150-9.
59. LEPOLA VT, HANNUNIEMI R, KIPPO K, LAUREN L, JALOVAARA P, VAANANEN HK. Long-term effects of clodronate on growing rat bone. *Bone* 1996; 18: 191-6.
60. GIAVARESI G, FINI M, GNUDI S, ALDINI NN, ROCCA M, CARPI A, GIARDINO R. Comparison of calcitonin, alendronate and fluorophosphate effects on ovariectomized rat bone. *Biomed. Pharmacother* 2001; 55: 397-403.
61. KELES A, GRUNES B, DIFURIA C, GAGARI E, SRINIVASAN V, DARENDELILER MA, MULLER R, KENT R JR, STASHENKO P. Inhibition of tooth movement by osteoprotegerin vs. pamidronate under conditions of constant orthodontic force. *Eur J Oral Sci* 2007; 115: 131–136.
62. SARIN J, DeROSSI SS, AKINTOYE SO. Updates on bisphosphonates and potential pathobiology of bisphosphonate-induced jaw osteonecrosis. *Oral Diseases* 2008; 14: 277-285.
63. MAVROKOKKI T, CHENG A, STEIN B, GOSS A. Nature and Frequency of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* 2007, v. 65, p. 415-23.

64. PAZIANAS M, MILLER P, BLUMENTALS W A, BERNAL M, KOTHAWALA P. A Review of the Literature on Osteonecrosis of the Jaw in Patients with Osteoporosis Treated with Oral Bisphosphonates: Prevalence, Risk Factors, and Clinical Characteristics. *Clin Therapeutics* 2007; 29: 1548-58.
65. CARTSOS VM, ZHU S, ZAVRAS AI. Bisphosphonate use and the risk of adverse jaw outcomes: a medical claims study of 714,217 people. *J Am Dent Assoc* 2008; 139: 23-30.
66. HESS LM, JETER JM, BENHAM-HUTCHINS M, ALBERTS DS. Factors associated with osteonecrosis of the jaw among bisphosphonate users. *The Am J of Medicine* 2008; 121: 475-83.

Figura 1: Exame clínico extrabucal inicial. Análise facial lateral (A), análise facial frontal (B) e sorrindo (C), constatando que a paciente apresenta tipo facial dolicofacial.

Figura 2: Exame clínico intrabucal inicial. Desvio da linha mediana inferior 4mm para esquerda, com apinhamento inferior de 5mm e relação dos molares de Classe II e relação dos caninos de Classe III no lado direito. O dente 43 está em giroversão e fora do arco, em relação de topo a topo, produzindo trauma oclusal com o incisivo lateral superior direito. Vista frontal (A), lateral direita (B), lateral esquerda (C) e vista oclusal inferior (D).

Figura 3: Exame inicial das radiografias panorâmica e periapicais de todos os dentes. Implantes posicionados na região dos dentes 36, 37 e 45 bem preservados e a presença de tratamento endodôntico em múltiplos dentes.

Figura 4: Mecânica utilizada no tratamento ortodôntico. Nivelamento inicialmente do arco inferior, após a extração do 43; posteriormente foi feita a colagem superior para a finalização. O dente 44 foi mantido na posição do canino inferior. A mecânica objetivou o fechamento do espaço do 43, a recuperação do trespasse horizontal e vertical e a correção da linha média inferior. Vista frontal (A), lateral direita (B), lateral esquerda (C), oclusal superior (D) e vista oclusal inferior (E).

Figura 5: Exame clínico intrabucal final. Houve o restabelecimento do correto trespasse horizontal e vertical, eliminando os contatos traumáticos existentes na região anterior, corrigindo o desvio da linha média inferior, tornando-a coincidente com a superior. Vista frontal (A), lateral direita (B), lateral esquerda (C), oclusal superior (D) e vista oclusal inferior (E).

Figura 6: Exame clínico extrabucal final. Análise facial lateral (A), análise facial frontal (B), sorrindo (C) e a correção da linha média inferior, coincidente com a linha média superior e com a face (D).

Figura 7: Exame final das radiografias panorâmica e periapicais de todos dentes. As radiografias periapicais finais do tratamento revelaram um bom comprimento radicular e um grau mínimo de reabsorção radicular.

Figura 8: Intervenção cirúrgica para retirada de invaginação do tecido gengival, resultante do fechamento de espaço realizado no tratamento ortodôntico após exodontia do dente 43. A sondagem da invaginação gengival (A), a retirada do tecido gengival (B), o defeito ósseo presente entre o 42 e 44 (C), sutura ao final da cirurgia (D).

DISCUSSÃO

DISCUSSÃO GERAL

A movimentação dentária induzida e suas perspectivas futuras

Admirável é a beleza dos mecanismos biológicos que ocorrem na intimidade dos tecidos para que haja a movimentação dentária induzida.

O profissional da Odontologia muitas vezes tende a classificar seus procedimentos clínicos como apenas técnicos, o que é uma depreciação desta tão nobre área de atuação. A indução da movimentação dentária é um procedimento terapêutico que visa a reabilitar o paciente nas suas mais variadas necessidades e atuando, hoje em dia, nas mais variadas condições locais e sistêmicas.

O pioneiro estudo visando a análise tecidual e microscópica da movimentação dentária induzida completou cem anos em 2004 e foi realizada por Sandstedt* em 1904. A partir deste estudo os pesquisadores carregaram a literatura com trabalhos que acabaram por mapear todas as características biológicas da movimentação dentária (MEIKLE, 2006).

A partir de então, a quantidade de trabalhos realizada nesta área trouxe também como consequência muita confusão nos fatores envolvidos que pudessem otimizar ou

* O estudo experimental de Sandstedt acerca da movimentação dentária induzida foi realizado em cães e publicado pela primeira vez na Suécia, em 1901, pelo Departamento de Anatomia do Instituto Karolinska, em Estocolmo. O título em inglês do estudo foi "Some contributions to the theory of orthodontic tooth movement". Este estudo foi publicado internacionalmente em três artigos pequenos, em alemão, na "Nordisk Tanläkare Tidskrift" entre 1904 e 1905, pouco antes de sua morte. Nestes trabalhos uma extensa revisão de literatura feita no seu trabalho inicial foi omitida.

Já naquela época Sandstedt conseguiu fazer um estudo em cães bastante completo, com aparelhos fixos no arco superior dos animais, promovendo a inclinação palatina dos incisivos pelo período de três semanas. Não apenas cortes longitudinais e transversais foram realizados, mas o posicionamento dos incisivos também foi documentado em modelos de estudo e radiografias (apenas cinco anos após a descoberta dos raios X por Röntgen).

Em seu estudo, Sandstedt verificou pela primeira vez os fenômenos de remodelação óssea dentro do binômio pressão/reabsorção e tração/aposição, identificando as áreas hialinas no ligamento periodontal e as reabsorções radiculares que aconteciam frente à movimentação dentária.

Carl E. Sandstedt nasceu em 1864 em Växjö, Suécia; em 1892 publicou seu primeiro estudo epidemiológico ("A study of the teeth of school children"). Tornou-se um proeminente membro da Sociedade Sueca de Odontologia e professor titular do Departamento de Prótese e Ortodontia do Instituto de Odontologia associado ao Instituto Karolinska, em Estocolmo. Sandstedt morreu aos 40 anos, em 1904.

atrapalhar a movimentação dentária e também as consequências que ocorrem frente a este procedimento terapêutico, a mais significativa representada pelas reabsorções radiculares.

A reabsorção radicular é a consequência indesejada mais comum e que mais preocupa o ortodontista na sua terapêutica. Consolaro, em 2002, na sua primeira edição do livro “Reabsorções dentárias nas especialidades clínicas”, em língua nacional, veio esclarecer os clínicos e pesquisadores após muitos anos de pesquisa, discutindo de forma objetiva os fatores envolvidos na movimentação dentária induzida e nas reabsorções radiculares associadas.

Porém, ao mesmo tempo, para uma parte dos profissionais trouxe dificuldades, já que fatores genéticos, hereditários e sistêmicos não poderiam ser usados por estes profissionais de forma generalizada como o principal fator de insucesso de suas terapêuticas ortodônticas.

O odontólogo se vê, nos dias atuais, estimulado a se aprofundar nos conhecimentos biológicos frente aos seus procedimentos, para adquirir segurança na sua terapêutica e confiança na interlocução entre os profissionais das outras especialidades odontológicas e médicas.

Após anos de estudo, o ortodontista tem hoje em suas mãos maior controle da movimentação dentária induzida. As pesquisas realizadas neste trabalho e as evidências apresentadas pela literatura têm demonstrado que fatores sistêmicos ou externos, como medicamentos, pouco interferem na movimentação dentária, principalmente em pacientes em condição de normalidade e que frequentam efetivamente os consultórios ortodônticos.

Fatores morfológicos, como a anatomia radicular e do osso alveolar, e mecânicos como a intensidade de força aplicada nas diferentes técnicas ortodônticas e de acordo com as diferentes ligas metálicas utilizadas são, de forma clara, fatores ligados à qualidade da movimentação dentária e a sua consequência mais indesejada: a reabsorção radicular.

Um correto e seguro diagnóstico começa no consultório ortodôntico, com exames radiográficos e/ou tomográficos para a avaliação e a definição dos riscos e do prognóstico para o tratamento instituído. Esta condição facilita sobremaneira a conduta do ortodontista que se vê soberano no plano de tratamento instituído para seu paciente. Assim, este profissional tem na maioria das situações, condições de atuar plenamente, mesmo em pacientes com condições sistêmicas adversas, desde de que controlados e devidamente diagnosticados.

São essenciais a investigação sistêmica e as condições biológicas dos pacientes que vão ao consultório para o tratamento ortodôntico. Pacientes adultos procuram cada vez mais o tratamento ortodôntico juntamente com tratamentos reabilitadores nas outras áreas da odontologia e buscam também melhorias estéticas.

A ciência está avançando rapidamente nos estudos da biologia molecular e mapeando os mediadores celulares que estão envolvidos na movimentação dentária induzida e nas doenças inflamatórias bucais e periodontais (SILVA *et al.*, 2006).

O futuro mostra uma perspectiva clara do controle da movimentação dentária com o emprego de mediadores intercelulares. Vale arriscar que um dia possamos ter a movimentação dentária utilizando e aplicando localmente e/ou sistemicamente mediadores para este fim, facilitando a terapêutica ortodôntica instituída.

Os medicamentos utilizados de forma terapêutica modulam a ação de uma condição biológica que esteja alterada ou indesejada. Um exemplo clássico é o uso de anti-inflamatórios para inibir a dor na movimentação dentária induzida. Sabidamente, mediadores que participam da movimentação dentária induzida são modulados pelos anti-inflamatórios a fim de se evitar dor na terapêutica ortodôntica. Não há a completa inibição bioquímica da atuação dos mediadores pró-inflamatórios com o uso destes medicamentos de forma que a movimentação dentária seja inibida.

Os bisfosfonatos também são moduladores da reabsorção óssea excessiva em pacientes que sofrem de osteoporose. Quando o paciente está em condição de normalidade com o uso dos bisfosfonatos, a movimentação dentária ocorre normalmente. Como no caso clínico apresentado neste trabalho, as mulheres, que são os pacientes que mais sofrem com a ocorrência de osteopenia/osteoporose, principalmente no período pós-menopausa, podem fazer uso também da terapêutica ortodôntica se sua fisiologia óssea estiver controlada com uso destes medicamentos. A idade e as variações sexuais não são impedimentos para o tratamento ortodôntico em pacientes controlados e em normalidade.

Conhecer a fundo os mecanismos de ação da terapêutica aplicada, como o movimento ortodôntico e dos medicamentos utilizados em conjunto ou simultaneamente a este procedimento, lança perspectivas na prevenção e controle dos fatores de risco envolvidos.

Como nos estudos com flúor, os bisfosfonatos poderão no futuro ser associados ao controle epidemiológico das reabsorções dentárias, já que sua incorporação nas estruturas dentárias pode prevenir as ações reabsortivas das células clásticas (MARTINS-ORTIZ,

2004). A incorporação deste medicamento ao dente durante a odontogênese poderia prevenir as reabsorções dentárias por traumas e também nos tratamentos ortodônticos.

Esta é a função da ciência, esclarecer dúvidas, derrubar paradigmas e, principalmente, criar condições para que a sociedade possa viver melhor.

CONCLUSÕES

CONCLUSÕES

Com base nos resultados obtidos, na literatura analisada e considerando as limitações inerentes à metodologia, tem-se:

a) No capítulo I:

Ao fundamentar a biologia da movimentação dentária induzida e das reabsorções radiculares associadas, pôde-se concluir que:

- Forças mecânicas exercidas sobre os dentes são transmitidas aos tecidos de suporte e propiciam a atividade remodeladora responsável pelo movimento dentário, porém os binômios *tensão-aposição* e *pressão-reabsorção* não são conceitos absolutos, podendo-se ter os fenômenos de aposição e reabsorção óssea de ambos os lados dentro do ligamento periodontal e ao mesmo tempo.

- A intensidade da força que incide dentro de determinada região do ligamento periodontal depende de fatores como a mecânica ortodôntica utilizada, anatomia óssea e dentária e determinará a ocorrência de fenômenos como a hialinização do ligamento periodontal e as reabsorções radiculares associadas ao movimento dentário induzido. Torna-se essencial, portanto, o entendimento pelo profissional dos mecanismos biológicos que possibilitam o osso se adaptar a mudanças no seu meio para a prática da Ortodontia.

b) No capítulo II:

Ao analisar microscopicamente, incluindo-se a histomorfometria, os cortes transversais de molares de ratos da linhagem *Wistar*, submetidos à movimentação dentária induzida, pôde-se concluir que:

- As dimensões e frequência das reabsorções radiculares associadas ao movimento dentário induzido foram maiores em raízes de menor volume, distovestibulares (DV) e distolinguais (DL), nos períodos experimentais de 7 e 9 dias de movimentação dentária.

- O gênero não interfere nos fenômenos teciduais da movimentação dentária induzida e, ao mesmo tempo, não aumenta a dimensão nem a frequência das reabsorções radiculares associadas.

c) No capítulo III:

Ao analisar histomorfometricamente a densidade óssea no processo alveolar da maxila de ratos da linhagem *Wistar* submetidos à administração de bisfosfonato, do tipo alendronato, administrado desde a vida intrauterina, pôde-se concluir que:

- Não há diferença estatisticamente significativa na densidade óssea entre os animais que receberam bisfosfonato (alendronato) e os animais controle. Não foi possível determinar na microscopia óptica, qualquer efeito do alendronato de sódio na composição da matriz óssea mineralizada, entre os grupos analisados. Morfológicamente, o osso no grupo experimental mostrou-se comparativamente igual ao grupo controle quanto às proporções de espaços medulares e trabéculas ósseas.

d) No capítulo IV:

Ao apresentar um caso clínico, mostrando o tratamento ortodôntico e reabilitador em pacientes submetidos à terapêutica com bisfosfonato do tipo alendronato, pôde-se concluir que:

- A interação entre os diversos profissionais na área da saúde permite um bom diagnóstico e pode indicar ou contraindicar o tratamento a ser instituído em pacientes que fazem uso de bisfosfonatos, permitindo tratamento reabilitador e ortodôntico, sem complicações, mesmo com o uso deste medicamento.

CONCLUSÃO GERAL

Com base nos resultados obtidos nos quatro estudos apresentados neste trabalho pôde-se concluir que não há diferença na movimentação dentária induzida em condições fisiológicas normais em ratos, entre os gêneros masculino e feminino, e que o uso de alendronato de sódio por via bucal não interferiu na densidade óssea alveolar em maxila de ratos e não inviabilizou tratamento ortodôntico realizado em paciente.

**REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS**

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS *

- ADACHI H, IGARASHI K, MITANI H, SHINODA H. Effects of topical administration of a bisphosphonate (risedronate) on orthodontic tooth movements in rats. *J Dent Res* 1994; 73: 1478-1484.
- ALAKANGAS A, SELANDER K, MULARI M, HALLEEN J, LEHENKARI P, MÖNKKÖNEN J, SALO J, VÄÄNÄNEN K. Alendronate disturbs vesicular trafficking in osteoclasts. *Calcif Tissue Int*. 2002; 70: 40-47.
- ALTUNDAI H, GUVENER O. The effect of alendronate on resorption of the alveolar bone following tooth extraction. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004; 33: 286-93.
- AMIN D, CORNELL SA, GUSTAFSON SK, NEEDLE SJ, ULLRICH JW, BILDER GE, PERRONE MH. Bisphosphonate used for the treatment of bone disorders inhibit squalene synthase and cholesterol biosynthesis. *J Lipid Res* 1992; 33: 1657-63.
- ARNETT TR, DEMPSTER DW. Effect of pH on bone resorption by rat osteoclasts in vitro. *Endocrinology* 1986; 119: 119-124.
- ASHCRAFT, MB, SOUTHARD KA, TOLLEY, EA. The effect of corticosteroid-induced osteoporosis on orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1992; 102: 310-9.
- ATHENSTAEDT H. Pyroelectric and piezoelectric behavior of human dental hard tissues. *Arch Oral Biol* 1971; 16: 495-501.
- BAGI CM, MILLER SC. Comparison of osteopenic changes in cancellous bone induced by ovariectomy and/or immobilization in adult rats. *Anat Rec* 1994; 239: 243-54.
- BECK BW, HARRIS EF. Apical root resorption in orthodontically treated subjects: analysis of edgewise and light wire mechanics. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1994; 105: 350-61.
- BERENSON JR, ROSEN LS, HOWELL A, PORTER L, COLEMAN RE, MORLEY W, DREICER R, KUROSS SA, LIPTON A, SEAMAN JJ. Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases. *Cancer* 2001; 91: 1191-1200.
- BHASKAR, SN. *Histologia e Embriologia Oral de Orban*. 10^a ed. São Paulo: Editora Artes Médicas Ltda, 1989: 253-274.
- BINDERMAN I, ADUT M, YAFFE A. Effectiveness of local delivery of alendronate in reducing alveolar bone loss following periodontal surgery in rats. *J Periodontol* 2000; 71: 1236-40.
- BLAKE M, WOODSIDE DG, PHAROAH MJ. A radiographic comparison of apical root resorption after orthodontic treatment with the edgewise and speed appliances. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1995; 108: 76-84.

* O modelo de referências segue as normas das "Diretrizes básicas para elaboração de dissertações e teses" da FOB/USP - 2007, normatizados de acordo com *Vancouver - International Committee of Medical Journals Editors* (ICMJE - 2006).

- BOYCE RW, PADDOCK CL, GLEASON JR, SLETSEMA WK, ERIKSEN EF. The effects of risedronate on canine cancellous bone remodeling: three-dimensional kinetic reconstruction of the remodeling site. *J Bone Minerv Res* 1995; 10: 211-21.
- BREZNIAK N, WASSERSTEIN A. Root resorption after orthodontic treatment: Part 2. Literature review. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1993; 103: 138-46.
- BREZNIAK N, WASSERSTEIN A. Orthodontically induced inflammatory root resorption. Part II: The clinical aspects. *Angle Orthod* 2002; 72: 180-4.
- BRUDVIK P, RYGH P. The initial phase of orthodontic root resorption incident to local compression of the periodontal ligament. *Eur J Orthod* 1993; 15: 249-63.
- BRUDVIK P, RYGH P. Multinucleated cells remove the main hyalinized tissue and start resorption of adjacent root surfaces. *Eur J Orthod* 1994; 16: 265-73.
- BRUNSVOLD MA, CHAVES ES, KORNMAN KS, AUFDEMORTE TB, WOOD R. Effects of a bisphosphonate on experimental periodontitis in monkeys. *J Periodontol* 1992; 63: 825-30.
- BUCKLEY MJ, BANES AJ, JORDAN RD. The effects of mechanical strain on osteoblasts in vitro. *J Oral Maxillofac Surg* 1990; 48: 276-283.
- CADELL WB. Steroids and orthodontic treatment. *Aust Orthodont J* 1989; 11: 130.
- CARANO A, TEITELBAUM SL, KONSEK JD, SCHLESINGER PH, BLAIR HC. Bisphosphonates directly inhibit the bone resorption activity of isolated avian osteoclasts in vitro. *J Clin Invest* 1990; 85: 456-61.
- CARTSOS VM, ZHU S, ZAVRAS AI. Bisphosphonate use and the risk of adverse jaw outcomes: a medical claims study of 714,217 people. *J Am Dent Assoc* 2008; 139: 23-30.
- CASTRO LF, SILVA ATA, CHUNG MC, FERREIRA AG, FERREIRA EI. Bisfosfonatos (BFs) como transportadores osteotrópicos no planejamento de fármacos dirigidos. *Quim. Nova* 2004; 27: 456-60.
- CHAIAMNUAY S, SAAG KG. Postmenopausal osteoporosis. What have we learned since introduction of bisphosphonates? *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders* 2006; 7: 101-112.
- CHESNUT CH 3RD, MCCLUNG MR, ENSRUD KE, BELL NH, GENANT HK, HARRIS ST, SINGER FR, STOCK JL, YOOD RA, DELMAS PD, et al. Alendronate treatment of the postmenopausal osteoporotic woman: effect of multiple dosages on bone mass and bone remodeling. *Am J Med* 1995; 99: 144-51.
- CHO M, GARANT PR. Development and general structure of periodontium. *Periodontol* 2000; 24: 9-27.
- CHO MI, LIN WL, GARANT PR. Occurrence of epidermal growth factor-binding sites during differentiation of cementoblasts and periodontal ligament fibroblasts of young rat: a light and electron microscopic radioautographic study. *Anat Rec* 1991; 231: 14-24.
- CLARK JH, SCHRADER WT, O'MALLEY. Mechanism of action of steroid hormones. In: WILSON, JD; FOSTER WD; ed. *William text book of endocrinology*. 8 ed. Philadelphia: WB Saunders, 1992: 35-90.

- CONSOLARO A. Biologia da movimentação dentária: Princípios básicos aplicados à clínica. In: Interlandi S: Ortodontia: bases para a iniciação. São Paulo: Artes Médicas, 1999: 437-49.
- CONSOLARO, A. Reabsorções dentárias nas especialidades clínicas. 1. ed. Maringá: Dental Press, 2002.
- CONSOLARO A. Sobre alguns aspectos metodológicos de pesquisas em movimentação dentária induzida e das reabsorções dentárias: uma proposta de guia e cuidados para análise de trabalhos. Dental Press 2004; 9: 104-9.
- CONSOLARO A. Reabsorções dentárias nas especialidades clínicas. 2. ed. Maringá: Dental Press, 2005: 615.
- CONSOLARO A. Tensão nas áreas de compressão do ligamento periodontal durante o movimento ortodôntico. E os binômios? Rev Clín Ortodon Dental Press 2007; 6: 107-110.
- CONSOLARO A, CONSOLARO MFM-O. Os bisfosfonatos e o tratamento ortodôntico: análise criteriosa e conhecimento prévio são necessários. R Dental Press Ortodon Ortop Facial 2008; 13: 19-25.
- CUOGHI OA. Avaliação macro e microscópica dos primeiros momentos da movimentação dentária induzida em macacos da espécie *Cebus apella* [tese]. Bauru: Universidade de São Paulo; 1997.
- DAVIDOVITCH, Z. Tooth movement. Crit Rev Oral Biol Med 1991; 2: 411-450.
- DUNFORD JE, THOMPSON K, COXON FP, LUCKMAN SP, HAHN FM, POULTER CD, EBETINO FH, ROGERS MJ. Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates. J Pharmacol and Exp Ther 2001; 296: 235-242.
- EDWARDS BJ, HELLSTEIN JW, JACOBSEN PL, KALTMAN S, MARIOTTI A, MIGLIORATI CA. Updated recommendations for managing the care of patients receiving oral bisphosphonate therapy: An advisory statement from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. J Am Dent Assoc. 2008; 139: 1674-1677.
- ENNES JP. Análise morfológica da sutura palatina mediana de ratos, de coelhos, de macacos e de homens em diferentes fases do desenvolvimento cronológico [tese]. Bauru: Universidade de São Paulo; 2002.
- ERIKSEN EF, COLVARD DS, BERG NJ, GRAHAM ML, MANN KG, SPELSBERG TC, RIGGS LB. Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblast-like cells. Science 1988; 241:84-6.
- FANTONI DT, CORTOPASSI SRG. Manual para técnicas em Biotério. FINEP-COBEA, 1996.
- FARRIS EJ, GRIFFITH JQ. The rat in laboratory investigation. New York: Hafner Publishing Co, 1963: 104-65.
- FELIX R, BETTEX J, FLEISCH H. Effect of diphosphonates on the synthesis of prostaglandins in cultured calvaria cells. Calc Tissue Int 1981; 33: 549-52.
- FLANAGAN AM, CHAMBERS TJ. Inhibition of bone resorption by bisphosphonates: interactions between bisphosphonats, osteoclasts, and bone. Calc Tissue Int 1991; 49: 407-15.

- FLEISCH H, RUSSELL RG, BISAZ S. Isolation from urine of pyrophosphate, a calcification inhibitor. *Am. J. Physiol* 1962; 203: 671-75.
- FLEISCH H, RUSSELL RG, STRAUMANN, F. Effect of pyrophosphate on hidroxiapatite and its implication in calcium homeostasis. *Nature* 1966; 212: 901-3.
- FLEISCH H, RUSSELL RG, FRANCIS MD. Diphosphonates inhibit hydroxyapatite dissolution in vitro and bone resorption in tissue culture and in vivo. *Science* 1969; 165: 1262-64.
- FLEISCH H. Bisphosphonates: a new class of drugs in diseases of bone and calcium metabolism. *Recent Results Cancer Res* 1989; 116: 1-28, 1989.
- FLEISCH H. Bisphosphonates: Pharmacology and use in the treatment of tumour-induced hypercalcaemic and metastatic bone disease. *Drugs* 1991; 42: 919-44.
- FLEISCH H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocrine Reviews* 1998; 19: 80-100.
- FOUDA N, CARACATSANIS M, HAMMARSTRÖM L. Developmental disturbances of the rat molar induced by two diphosphonates. *Adv Dent Res* 1989; 3: 234-40.
- FOUDA N, CARACATSANIS M, KUT IA, HAMMARSTRÖM L. Mineralization disturbances of the developing rat molar induced by mono- and bisphosphonates. *J Biol Buccale*; 1991; 19: 106-15.
- FOUDA N, KUT IA, HAMMARSTRÖM L. Effects of phosphonophormic acid and 1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonate (HEBP) on distribution of tetracycline in the developing rat molar. *Scand J Dent Res* 1992; 100: 257-65.
- FRACALOSSI ACC. Análise da movimentação dentária induzida em ratos: influência do alendronato nas reabsorções dentárias, estudo comparativo em cortes transversais e longitudinais e avaliação microscópica em diferentes períodos de observação [dissertação]. Bauru: Universidade de São Paulo; 2007.
- FURQUIM LZ. Perfil endocrinológico de pacientes ortodônticos com e sem reabsorções dentárias: correlação com a morfologia radicular e da crista óssea alveolar [tese]. Bauru: Universidade de São Paulo; 2002.
- GAENGLER P, MERTE K. Effects of force application on periodontal blood circulation: a vital microscopic study in rats. *J Periodontal Res* 1983; 18: 86-92.
- GIAVARESI G, FINI M, GNUDI S, ALDINI NN, ROCCA M, CARPI A, GIARDINO R. Comparison of calcitonin, alendronate and fluorophosphate effects on ovariectomized rat bone. *Biomed Pharmacother* 2001; 55: 397-403.
- GIUNTA D, KELLER J, NIELSEN FF, MELSEN B. Influence of indomethacin on bone turnover related to orthodontic tooth movement in miniature pigs. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1995; 108: 361-366.
- GOLDIN B. Labial root torque: effect on the maxilla and incisor root apex. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1989; 95:208-19.
- GOTCHER JE, JEE WS. The progress of the periodontal syndrome in the rice cat. II - The effects of a diphosphonate on the periodontium. *J Periodontal Res* 1981; 16: 441-55.
- GRAHAM JW. Bisphosphonates and Orthodontics: Clinical Implications. *J Clin Orthod* 2006; 40: 425-8.

- GRIER RLIV, WISE GE. Inhibition of tooth eruption in the rat by a bisphosphonate. *J Dent Res* 1998; 77: 8-15.
- GRUBER HE. Bone and the immune system. *Proc Soc Exp Biol Med* 1991; 197: 219-225.
- GUARDO, A. J. Ortodoncia. In: _____. *Temas de Ortodoncia*. Buenos Aires: El Ateneo, 1960: 1-19.
- GUGGENHEIM B. Effects of disphosphonate on total growth, terminal pH and total acid production of 4 strains of oral streptococci. *Helv Odont Acta* 1970; 14: 45-47.
- GUY JA, SHEA M, PETER CP, MORRISSEY R, HAYES WC. Continuous alendronate treatment throughout growth, maturation, and aging in the rat results in increases in bone mass and mechanical properies. *Calcif Tissue Int* 1993; 53: 283-8.
- HAMAYA M, MIZOGUCHI I, SAKAKURA Y, YAJIMA T, ABIKO Y. Cell death of osteocytes occurs in rat alveolar bone during experimental tooth movement. *Calcif Tissue Int* 2002; 70: 117-26.
- HARDT AB. Bisphosphonate effects on alveolar bone during rat molar drifting. *J Dent Res* 1988; 67: 1430-3.
- HARSTFIELD JK, EVERETT ET, AL-QAWASMI RA. Genetic factors in external apical root resorption and orthodontic treatment. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004; 15: 115-22.
- HARUYAMA N, IGARASHI K, SAEKI S, OTSUKA-ISOYA M, SHINODA H, MITANI H. Estrous-cycle-dependent variation in orthodontic tooth movement. *J Dent Res* 2002; 81: 406-10.
- HELLER IJ, NANDA R. Effect of metabolic alteration of periodontal fibers on tooth movement: an experimental study. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1979; 75: 239-258.
- HERZBERG, B. Bone changes incident to orthodontic tooth movement in man. *J. Am Dent Assoc* 1932; 19: 1777-1788.
- HESS LM, JETER JM, BENHAM-HUTCHINS M, ALBERTS DS. Factors associated with osteonecrosis of the jaw among bisphosphonate users. *The Am J of Medicine* 2008; 121: 475-83.
- HOUSTON WJB. A new design of rat mouth prop. *J Dent Res* 1964; 43: 458.
- HUGHES DE, MACDONALD BR, RUSSELL RG, GOWEN M. Inhibition of Osteoclasts-like cell formation by bisphosphonates in long-term cultures of human bone marrow. *J Clin Invest* 1989; 83: 1930-5.
- HUGHES DE, WRIGHT KR, UY HL, SASAKI A, YONEDA T, ROODMAN GD, MUNDY GR, BOYCE BF. Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 1478-87.
- HYVÖNEN PM, HANHIJÄRVI H, AHOSILTA K. The effect of clodronate (dichloromethylene diphosphonate) on the mineral concentration of dental enamel and bone of the miniature swine. *Acta Pharmacol. Toxicol* 1986; 59: 129-34.
- IGARASHI K, MITANI H, ADACHI H, SHINODA H. Anchorage and retentive effects of a bisphosphonate (AHBuBP) on tooth movements in rats. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1994; 106: 279-289.

- IWASE M, KIM KJ, KOBAYASHI Y, ITOH M, ITOH T. A novel bisphosphonate inhibits inflammatory bone resorption in rat osteolysis model with continuous infusion of polyethylene particles. *J Orthop Res* 2002; 20: 499-505.
- JUNQUEIRA PAA; FONSECA AM, BAGNOLI VR, ARIÊ WMY, PINOTTI JA. Osteoporose. *Rev Ginec Obst* 2001; 12: 142-56.
- KAYNAK D, MEFFERT R, GÜNHAN M, GÜNHAN O, OZKAYA OG. A histopathological investigation on the effects of the bisphosphonate alendronate on resorptive phase following mucoperiosteal flap surgery in the mandible of rats. *J Periodontol* 2000; 71: 790-96.
- KAYNAK D, MEFFERT R, BOSTANCI H, GÜNHAN O, OZKAYA OG. A histopathological investigation on the effect of systemic administration of the bisphosphonate alendronate on resorptive phase following mucoperiosteal flap surgery in the rat mandible. *J Periodontol* 2003; 74: 1348-54.
- KEIDEL, W.D. *Fisiologia*. 2.ed. Barcelona: Salvat, 1971.
- KEIM RG. Bisphosphonates in Orthodontics. *J Clin Orthod* 2006; 40: 403-4.
- KELES A, GRUNES B, DIFURIA C, GAGARI E, SRINIVASAN V, DARENDELILER MA, MULLER R, KENT R JR, STASHENKO P. Inhibition of tooth movement by osteoprotegerin vs. pamidronate under conditions of constant orthodontic force. *Eur J Oral Sci* 2007; 115: 131-136.
- KENNEDY DB, JOONDEPH DR, OSTERBERG SK, LITTLE RM. The effect of extraction and orthodontic treatment on dentoalveolar support. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1983; 84: 183-90.
- KHAN AJ, SIMMONS DJ. Investigation of cell lineage in bone using a chimaera of chick and quail embryonic tissue. *Nature* 1975; 258:325-27.
- KIBERSTIS P, SMITH O, NORMAN C. Bone health in the balance. *Science* 2000; 289: 1497.
- KIM TW, YOSHIDA Y, YOKOYA K, SASAKI T. An ultrastructural study of the effects of bisphosphonate administration on osteoclastic bone resorption during relapse of experimentally moved rat molars. *Am J Orthod. Dentofac Orthop* 1999; 115: 645-53.
- KING GJ, ARCHER L, ZHOU D. Later orthodontic appliance reactivation simulates immediate appearance of osteoclasts and linear tooth movement. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1998; 114: 692-697.
- KJAER I. Morphological characteristics of dentitions developing excessive root resorption during orthodontic treatment. *Eur J Orthod* 1995; 16: 25-34.
- LEONARD EP, REESE WV, MANDEL EJ. Comparison of the effects of ethane-1-hydroxy-1,1-diphosphonate and dichloromethylene diphosphonate upon periodontal bone resorption in rice rats (*Orizomys palustris*). *Archs Oral Biol* 1979; 24: 707-8.
- LEONARD EP, REESE WV, MANDEL EJ. Comparison of the effects of ethane-1-hydroxy-1,1-diphosphonate and dichloromethylene diphosphonate upon periodontal bone resorption in rice rats (*Orizomys palustris*). *Archs Oral Biol* 1979; 24: 707-8.
- LEPOLA VT, HANNUNIEMI R, KIPPO K, LAUREN L, JALOVAARA P, VAANANEN HK. Long-term effects of clodronate on growing rat bone. *Bone* 1996; 18: 191-6.

- LIN JH. Bisphosphonetes: a review of their pharmacokinetic properties. *Bone* 1996; 18: 75-85.
- LINDHE J. Tratado de Periodontia. 3ª ed., Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 1999: 493.
- LINDSKOG S, HAMMARSTRÖM L. Comparative effects of parathyroid hormone on osteoblasts and cementoblasts. *J Clin Periodontol* 1987; 14: 386-389.
- LINGE L, LINGE BO. Patient characteristics and treatment variables associated with apical root resorption during orthodontic treatment. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1991; 99: 35-43.
- LIPTON A, THERIAULT RL, HORTOBAGYI GN, SIMEONE J, KNIGHT RD, MELLARS K, REITSMA DJ, HEFFERNAN M, SEAMAN JJ.. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. *Cancer* 2000; 88: 1082-1090.
- LIU L, IGARASHI K, HARUYAMA N, SAEKI S, SHINODA H, MITANI H. Effects of local administration of clodronate on orthodontic tooth movement and root resorption in rats. *Eur J Orthod* 2004; 26: 469-473.
- LLAVANERAS A, RAMAMURTHY NS, HEIKKILÄ P, TERONEN O, SALO T, RIFKIN BR, RYAN ME, GOLUB LM, SORSA T. A combination of a chemically modified doxycycline and a bisphosphonate synergistically inhibits endotoxin-induced periodontal breakdown in rats. *J Periodontol* 2001; 72: 1069-77.
- MACAPANPAN LC, WEINMANN JP, BRODIE AG. Early tissue changes following tooth movement in rats. *Angle Orthod* 1954; 24: 79-95.
- MAHESHWARI UR, LEYBIN L, MCDONALD JT, SCHNEIDER VS, NEWBRUN E, HODGE HC. Effect of dichloromethylene diphosphonate on fluoride balance in healthy men. *J Dent Res* 1983; 62: 559-61.
- MALMGREN O, GOLDSON L, HILL C, ORWIN A, PETRINI L, LUNDBERG M. Root resorption after orthodontic treatment traumatized teeth. *Am. J. Orthod. Dentofac Orthop* 1982; 82: 487-491.
- MALONE JD, TEITELBAUM SL, GRIFFIN GL, SENIOR RM, KAHN AJ. Recruitment of osteoclast precursor by purified matrix constituents. *J Cell Biol* 1982; 92: 227-30.
- MARINO AA, BECKER RO. Origin of the piezoelectric effect in bone. *Calcif Tissue Res* 1971; 8: 177-180.
- MARTINS-ORTIZ MF. Influência dos bisfosfonatos na movimentação dentária induzida, na frequência e nas dimensões das reabsorções radiculares associadas [tese]. Bauru: Universidade de São Paulo; 2004.
- MARTINS-ORTIZ MF, CONSOLARO A. Influência dos bisfosfonatos na movimentação dentária induzida e nas reabsorções radiculares associadas. In: CONSOLARO A. Reabsorções dentárias nas especialidades clínicas. 2. ed. Maringá: Dental Press, 2005. p 523-569.
- MASELLA RS, MEISTER M. Current concepts in the biology of orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2006; 129: 458-68.

- MASSLER M, PERREAULT JG. Root resorption in the permanent teeth of young adults. *J Dent Child* 1954; 21:158-64.
- MAVRAGANI M, BRUDVIK P, SELVIG KA. Orthodontically induced root and alveolar bone resorption: inhibitory effect of systemic doxycycline administration in rats. *Eur J Orthod* 2005; 27: 215-225.
- MAVROKOKKI T, CHENG A, STEIN B, GOSS A. Nature and Frequency of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* 2007, v. 65, p. 415-23.
- MAZZIEIRO ET. Bisfosfonato e movimentação dentária induzida: avaliação microscópica de seus efeitos [tese]. Bauru: Universidade de São Paulo; 1999.
- McCARUS DC. Fracture prevention in postmenopausal osteoporosis: a review of treatment options. *Obstetrical and Gynecological Survey* 2006; 61: 39-50.
- McFADDEN WM, ENGSTRÖM C, ENGSTRÖM H, ANHOLM JM. A study of the relationship between incisor intrusion and root shortening. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1989; 96: 390-6.
- MEIKLE MC. The tissue, cellular, and molecular regulation of orthodontic tooth movement: 100 years after Carl Sandstedt. *Eur J Orthod* 2006; 28: 221-240.
- MILLER SC, JEE WSS. The effect of dichloromethylene diphosphonate, a pyrophosphate analog, on bone and bone cell structure in the growing rat. *Anat Rec* 1979; 193: 439-62.
- MOLLENHAUER B. Warning about anabolic steroids during orthodontic treatment. *Aust Orthodont J* 1988; 10: 264.
- MÖRNDAL O. The importance of force magnitude on the initial response to mechanical stimulation of osteogenic and soft tissue. *Eur J Orthod* 1987; 9: 288-294.
- MOSTAFA Y, WEAKS-DYBVIG M, OSDOBY P. Orchestration of tooth movement. *Am J Orthod* 1983; 83: 245-50.
- NEWMAN WG. Possible etiologic factors in external root resorption. *Am J Orthod* 1975; 67: 522-39.
- NORTON LA, BURSTONE CJ. The biology of tooth movement. Boca Raton: CRC Press, 1989.
- OLSON HM, HAGEN A. Inhibition of post-extraction alveolar ridge resorption in rats by dichloromethane diphosphonate. *J Periodont Res* 1982; 17: 669-74.
- OPPENHEIM A. Tissue changes, particularly of the bone, incident to tooth movement. *Am J Orthod* 1911; 3: 57-67.
- OPPENHEIM A. Biologic orthodontic therapy and reality. *Angle Orthod* 1936; 6: 153-183.
- OTT SM. Clinical effects of bisphosphonates in involutional osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1993; 2: s597-606.
- PAPAPOULOS SE, FROLICH M. Prediction of the outcome of treatment of Piaget's Disease of bone with bisphosphonates from short-term changes in the rate of bone resorption. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3993-7.

- PARFITT AM, MUNDY GR, ROODMAN GD, HUGHES DE, BOYCE BF. A new model for the regulation of bone resorption, with particular reference to the effects of bisphosphonates (theoretical perspective). *J Bone Miner Res* 1996; 11: 150-9.
- PARKER RJ, HARRIS EF. Directions of orthodontic tooth movements associated with external apical root resorption of the maxillary central incisor. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1998; 114: 677-83.
- PATLAS N, GOLOMB G, YAFFE P, PINTO T, BREUER E, ORNOY A. Transplacental effects of bisphosphonates on fetal skeletal ossification and mineralization in rats. *Teratology* 1999; 60: 68-73.
- PAZIANAS M, MILLER P, BLUMENTALS W A, BERNAL M, KOTHAWALA P. A Review of the Literature on Osteonecrosis of the Jaw in Patients with Osteoporosis Treated with Oral Bisphosphonates: Prevalence, Risk Factors, and Clinical Characteristics. *Clin Therapeutics* 2007; 29: 1548-58.
- PEREIRA AAC. Avaliação microscópica da influência de anticoncepcional e gravidez na movimentação dentária induzida, em especial nos fenômenos da reabsorção dentária [dissertação]. Bauru: Universidade de São Paulo; 1995.
- PEREIRA AAC. Influência da ovariectomia na movimentação dentária induzida: avaliação microscópica [tese]. Bauru: Universidade de São Paulo; 2000.
- PHILLIPS JR. Apical root resorption under orthodontic therapy. *Angle Orthod* 1955; 25: 1-22.
- PIÑERA K. Avaliação microscópica das estruturas periodontais e morfologia óssea alveolar em ratos ovariectomizados [dissertação]. Bauru: Universidade de São Paulo; 1998.
- PLOTKIN LI, WEINSTEIN RS, PARFITT AM, ROBERSON PK, MANOLAGAS SC, BELLIDO T. Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin (hormones and metabolism). *J Clin Invest*. 1999; 104: 1363-74.
- PORTER G. The norway rat (*Rattus norvegicus*). In: LANNE-PETTER W. The UFAW handbook on the care and management of laboratory animals. London: Livingstone, 1967: 353-90.
- PROFFIT WR, FIELDS HW. Contemporary Orthodontics. 3ª ed. St. Louis: Mosby, 2000.
- REDDY MS, WEATHERFORD TW 3RD, SMITH CA, WEST BD, JEFFCOAT MK, JACKS TM. Alendronate treatment of naturally-occurring periodontitis in beagle dogs. *J Periodont* 1995; 66: 211-7.
- REGOLATI B, MÜHLEMANN HR. Effects of diphosphonates and fluoride on caries, fluoride content and dissolution of rat molars. *Helv Odont Acta* 1970; 14: 37-42.
- REITAN K. Behavior of Malassez ephitelial rests during orthodontic tooth movement. *Acta Odontol Scand* 1961; 19: 43-63.
- REITAN K. Effects of force magnitude and direction of tooth movement on different alveolar bone types. *Angle Orthod* 1964; 34: 244-255.
- REITAN K, KVAM E. Comparative behavior of human and animal tissue during experimental tooth movement. *Angle Orthod* 1971; 41: 1-14.
- REITAN K. Initial tissue behavior during apical root resorption. *Angle Orthod* 1974; 44: 68-82.

- REITSMA PH, TEITELBAUM SL, BIJVOET OL, KAHN AJ. Differential action of bisphosphonates (3-amino-1,hydroxypropylidene)-1,1-bisphosphonate (APD) and disodium dichloromethylidene bisphosphonate (Cl2MBP) on rat macrophage-mediated bone resorption in vitro. *J Clin Invest* 1982; 70: 927-33.
- REN Y, MALTHA JC, KUIJPERS-JAGTMAN AM. The rat as model for orthodontic tooth movement - a critical review and a proposed solution. *Eur J Orthod* 2004; 26: 483-490.
- RIDLEY AJ, HALL A. The small GTP-binding protein Rho regulates the assembly of focal adhesions and actin stress fibers in response to growth factors. *Cell* 1992; 70: 389-399.
- RINCHUSE DJ, DONALD J. RINCHUSE DJ, SOSOVICKA MF, ROBISON JM, PENDLETON R. Orthodontic treatment of patients using bisphosphonates: A report of 2 cases. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 2007; 131: 321-26.
- ROBERTS WE, WOOD HB, CHAMBERS DW, BURK DT. Vascularly oriented differentiation gradient of osteoblast precursor cells in rat periocontal ligament implications for osteoblast histogenesis and periodontal bone loss. *J Periodontal Res* 1987; 22: 461-467.
- RODAN GA, FLEISCH HA. Bisphosphonates: mechanisms of action (Perspectives). *J Clin Investigation* 1996; 97: 2692-96.
- RODAN GA, MARTIN TJ. Role of osteoblasts in hormonal control of bone resorption: a hypothesis. *Calcif Tissue Int* 1981; 33: 349-351.
- RODAN GA. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev* 1998; 19: 80-100.
- RODAN GA. Mechanisms of action of bisphosphonates. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1998; 38: 375-88.
- ROELOFS AJ, THOMPSON K, GORDON S, ROGERS MJ. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates: current status. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 6222-6230.
- ROGERS MJ, BROWN RJ, HODKIN V, BLACKBURN GM, RUSSELL RG, WATTS DJ. Bisphosphonates are incorporated into adenine nucleotides by human aminoacyl-tRNA synthetase enzymes. *Biochem and Biophys Res Commun* 1996; 224: 863-869.
- RUELLAS ACO. Influência do uso de anovulatórios na movimentação ortodôntica – Estudo em coelhos [tese]. Rio de Janeiro: UFRJ/Faculdade de Odontologia; 1999.
- RUSSELL RG, ROGERS MJ. Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again. *Bone* 1999; 25: 97-106.
- RUSSELL RG. Bisphosphonates: mode of action and pharmacology. *Pediatrics* 2007; 119: s150-162.
- SALES CLF. Avaliação dos efeitos do gluteraldeído sobre os tecidos pulpare e periapicais após pulpotomias em molares de ratos: estudo microscópico [dissertação]. Bauru: Universidade de São Paulo; 1989.
- SAMESHIMA GT, SINCLAIR PM. Predicting and preventing root resorption: Part I. Diagnostic factors. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2001; 119: 505-10.
- SAMESHIMA GT, SINCLAIR PM. Predicting and preventing root resorption: Part II. Treatment factors. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2001; 119: 511-5.

- SANDSTEDT C. 1901. [*Nagra bidrag til tandregleringens teori*, P. A. Nordstedt & Stoner, Stockholm] apud DAVIDOVITCH, Z. Tooth movement. Crit Rev Oral Biol Med 1991; 2: 411-50.
- SANTAMARIA M JR, MILAGRES D, STUANI AS, STUANI MBS, RUELLAS ACO. Initial changes in pulpal microvasculature during orthodontic tooth movement: a stereological study. Eur J Orthod 2006; 28: 217-220.
- SARIN J, DeROSSI SS, AKINTOYE SO. Updates on bisphosphonates and potential pathobiology of bisphosphonate-induced jaw osteonecrosis. Oral Diseases 2008; 14: 277-285.
- SATO K, HATTORI M, AOBA T. Risturbed enamel mineralization in a rat incisor model. Adv Dent Res 1996; 10: 216-24.
- SATO Y, SAKAI H, KOBAYASHI Y, SHIBASAKI Y, SASAKI T. Bisphosphonate administration alters subcellular localization of vacuolar-type H⁺ -ATPase and cathepsin K in osteoclasts during experimental movement in rat molars. Anat Rec 2000; 260: 72-80.
- SAYGIN N, GIONNOBILE WV, SOMERMAN, MJ. Molecular and cell biology of cementum. Periodontol 2000; 24: 73-98.
- SCHMIDT LJ, ROWE DJ. The effects of diphosphonates on alveolar bone loss. Quintessence Int 1987; 18: 497-501.
- SCHOUR I, MASSLER M. The teeth. In: FARRIS EJ, GRIFFITH JQ. The rat in laboratory investigation. New York: Hafner Publishing Co, 1963: 104-65.
- SILVA FILHO OG, MENDES O, OZAWA TO, FERRARI FM, CORREA TM. Comportamento radicular durante a movimentação dentária induzida em dentes com rizogênese incompleta. Ortodontia 2004; 37: 53-62.
- SILVA TA. Ativação osteoblástica e mecanismos de migração de neutrófilos induzidos pela dentina [tese]. Bauru: Universidade de São Paulo; 2003.
- SILVA TA, GARLET GP, FUKADA SY, SILVA JS, CUNHA FQ. Chemokines in oral inflammatory diseases: apical periodontitis and periodontal disease. J Dent Res 2007; 86: 306-319.
- SPEROFF L, GLASS RH, KASE NG. Biossíntese, metabolismo e mecanismo de ação dos hormônios. In: SPEROFF L, GLASS RH, KASE NG. Endocrinologia ginecológica clínica e infertilidade. São Paulo: Manole, 1991: 1-58.
- STOREY E. Bone changes associated with tooth movement, the influence of the menstrual cycle on the rate of tooth movement. Aust J Dent 1954; 58: 80-8.
- STORM T, STEINICHE T, THAMSBORG G, MELSEN F. Changes in bone histomorphometry after long-term treatment with intermittent, cyclic etidronate for postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res 1993; 8: 199-208.
- TALIC NF, EVANS CA, DANIEL JC, ZAKI AE. Proliferation of epithelial rests of Malassez during experimental tooth movement. Am J Orthod Dentofac Orthop 2003; 123: 527-33.

- TANI-ISHII N, MINAMIDA G, SAITOH D, CHIEDA K, OMURO H, SUGAYA A, HAMADA N, TAKAHASHI Y, KIYOHARA S, KASHIMA I, TERANAKA T, UMEMOTOT T. Inhibitory effects of incadronate on the progression of rat experimental periodontitis by *Porphyromonas gingivalis* infection. J Periodontol 2003; 74: 603-9.
- TENORIO D, HUGHES FJ. An immunohistochemical investigation of the expression of parathyroid hormone receptors in rat cementoblast. Archs Oral Biol 1996; 41: 299-305.
- TUCCI JR, TONINO RP, EMKEY RD, PEVERLY CA, KHER U, SANTORA AC. Effects of three years of oral alendronate treatment in postmenopausal women with osteoporosis. Am J Med 1996; 101: 488-501.
- TYROVOLA JB, SPYROPOULOS MN. Effects of drugs and systemic factors on orthodontic treatment. Quintessence Int 2001; 32: 365-371.
- VAN BEEK E, PIETERMAN E, COHEN L, LÖWIK C, PAPAPOULOS S. Farnesyl pyrophosphate synthase is the molecular target of nitrogen-containing bisphosphonates. Biochem Biophys Res Commun 1999; 264: 108-111.
- VASCONCELOS MHF. Análise morfológica comparativa do periodonto de sustentação submetido a forças biologicamente excessivas, em ratas adultas sem e sob o uso de anticoncepcionais e ratas prenhes [dissertação]. Bauru: Universidade de São Paulo; 1996.
- VASCONCELOS MHF, PERERA AAC, TAVEIRA LAA, CONSOLARO A. A histological study of tooth movement in rats under contraceptive use. In: Davidovitch Z, Mah, J. Biological mechanisms of tooth eruption, resorption and replacement by implants. Boston: Harvard Society for the Advancement of Orthodontics, 1998: 539-543.
- VITTÉ C, FLEISH H, GUENTHER HL. Bisphosphonates induce osteoblasts to secrete an inhibitor of osteoclast-mediated resorption. Endocrinology 1996; 137: 2324-33.
- WALDO CM, ROTHBLATT JM. Histologic response to tooth movement in the laboratory rat. J Dent Res 1954; 33: 481-486.
- WARITA H, KIRINO Y, KURIHARA S, OHYA K. Effects of local injection with bisphosphonate (HEBP) on experimental tooth movement. J Jpn Orthod Soc 1992; 51: 292-301.
- WEINREB M, QUARTUCCIO H, SEEDOR JG, AUFDEMORTE TB, BRUNSVOLD M, CHAVES E, KORNMAN KS, RODAN GA. Histomorphometrical analysis of the effects of the bisphosphonate alendronate on bone loss caused by experimental periodontitis in monkey. J Periodont Res 1994; 29: 35-40.
- WÖLTGENS JHM, BERVOETS JM, VRIES W. Influence of diphosphonates on the pyrophosphatase activity in *Streptococcus mutans*. J Periodontal Res 1977; 12: 462-6.
- WOO SB, HELLSTEIN JW, KALMAR JR. Systematic Review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. Annals of Internal Medicine 2006; 144: 753-761.
- YAFFE A, GOLOMB G, BREUER E, BINDERMAN I. The effect of topical delivery of novel bisacylphosphonates in reducing alveolar bone loss in the rat model. J Periodontol 2000; 71: 1607-12.
- ZAHROWSKI JJ. Bisphosphonate treatment: An orthodontic concern calling for a proactive approach. Am J Orthod Dentofac Orthop 2007; 131: 311-20.

- ZERIAL M, STENMARK H. Rab GTPases in vesicular transport. *Curr Opin Cell Biol* 1993; 5: 613-620.
- ZHANG D, UDAGAWA N, NAKAMURA I, MURAKAMI H, SAITO S, YAMASAKI K, SHIBASAKI Y, MORII N, NARUMIYA S, TAKAHASHI N, et al. The small GTP-binding protein, *Rho* p21, is involved in bone resorption by regulating cytoskeletal organization in osteoclasts. *J Cell Sci* 1995; 108: 2285-2292.
- ZHANG FL, CASEY PJ. Protein prenylation: molecular mechanisms and functional consequences. *Annu Rev Biochem* 1996; 65: 241-269.

ANEXO

ANEXO

**Universidade de São Paulo
Faculdade de Odontologia de Bauru**

Al. Dr. Octávio Pinheiro Brisolla, 9-75 – Bauru-SP – CEP 17012-901 – C.P. 73
PABX (0XX14)3235-8000 – FAX (0XX14)3223-4679

Comissão de Ética no Ensino e Pesquisa em Animais

Of. CEEPA- Nº 02/2006

Bauru, 20 de outubro de 2006.

Senhor Professor,

Em atenção à solicitação de Vossa Senhoria referente ao trabalho de pesquisa "**Influência do gênero na movimentação dentária induzida e nas reabsorções radiculares associadas**" desenvolvido por Milton Santamaria Jr, utilizando a amostra do trabalho "Análise da movimentação dentária induzida e reabsorções radiculares em ratos normais e sob administração de bisfosfonato. Estudo comparativo em cortes longitudinais e transversais", desenvolvido por Ana Carolina Cuzzuol Fracalossi, ambos sob sua orientação e aprovado por esta Comissão sob protocolo nº CEEPA-03/2005 em 28 de março de 2005, somos de **parecer favorável** à comparação entre os gêneros dos animais na movimentação dentária induzida, uma vez que o material necessário se encontra em blocos de parafina de maxila de ratos não havendo necessidade de sacrifício de outros animais e os procedimentos estarem de acordo com as normas desta Comissão.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Luis Antônio de Assis Taveira
Vice-Presidente da Comissão de Ética no Ensino e Pesquisa em Animais

Prof. Dr. Alberto Consolaro
Docente do Departamento de Estomatologia